

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
28. September 2006 (28.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/100082 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 403/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 209/40 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)

(74) Anwalt: **REITSTÖTTER-KINZEBACH**; Reitstötter,  
Kinzebach & Partner (GbR), Ludwigsplatz 4, 67059  
Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/002685

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. März 2006 (23.03.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

60/664,759 24. März 2005 (24.03.2005) US  
10 2005 014 628.7 26. März 2005 (26.03.2005) DE  
10 2005 015 957.5 31. März 2005 (31.03.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **ABBOTT GMBH & CO. KG** [DE/DE];  
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **OOST, Thorsten**  
[DE/DE]; Gaisbergerstr. 21, 69115 Heidelberg (DE).  
**LUBISCH, Wilfried** [DE/DE]; Haesslerstr. 15, 69115  
Heidelberg (DE). **WERNET, Wolfgang** [DE/DE]; Frei-  
heitstr. 73, 67434 Neustadt (DE). **HORNBERGER,**  
**Wilfried** [DE/DE]; Goldener Winkel 14, 67434 Neustadt  
(DE). **UNGER, Liliane** [DE/DE]; Wollstr. 129, 67065  
Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

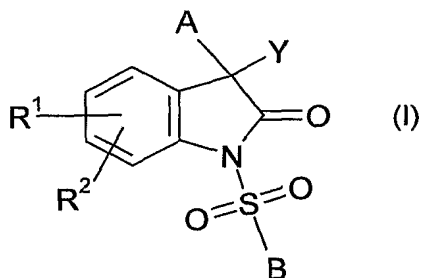
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED OXINDOL DERIVATIVES, DRUGS CONTAINING SAID DERIVATIVES AND THE USE  
THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE OXINDOL-DERIVATE, DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VER-  
WENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel oxindol derivative of general for-  
mula (I), wherein substituents  $R^1$ ,  $R^2$ , A, B and Y are such as defined in a claim 1.  
Drugs containing said derivatives and the use thereof for preventing and/or treating  
vassopress-and/or oxytocin-dependent-diseases are also disclosed.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxindol-Deri-  
vate der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ , A, B und Y wie in  
Anspruch 1 definiert sind, diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung  
zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Vasopressin-abhängigen und/oder Oxy-  
tocin-abhängigen Krankheiten.

WO 2006/100082 A2

## **Substituierte Oxindol-Derivate, diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung**

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Oxindol-Derivate, diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten.

Vasopressin ist ein endogenes Hormon, das verschiedenste Wirkungen an Organen und Gewebe ausübt. In verschiedenen Krankheitszuständen vermutet man,  
10 dass das Vasopressin-System eine Rolle spielt, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz und Bluthochdruck. Derzeit sind drei Rezeptoren (V1a, V1b bzw. V3 und V2) bekannt, über die Vasopressin seine zahlreichen Wirkungen vermittelt. Daher werden Antagonisten dieser Rezeptoren als mögliche neue therapeutische Ansätze zur Behandlung von Krankheiten untersucht (M. Thibonnier, Exp.Opin. Invest. Drugs  
15 1998, 7(5), 729-740). Beispielsweise wurde gefunden, dass ein selektiver Antagonist des Vasopressin V1b-Rezeptors in Tiermodellen anxiolytische und antidepressive Wirkungen ausübt (Griebel et al., PNAS 2002, 99, 6370; Serradeil-Le Gal et al., J. Pharm. Exp. Ther. 2002, 300, 1122). Da die beschriebenen Modelle eine gewisse Vorhersagekraft für die zu erwartenden klinischen Wirkungen haben,  
20 sind Antagonisten des V1b-Rezeptors zur Behandlung von emotionalen Störungen oder Erkrankungen, wie z.B. Stress, Angstzuständen und/oder Depression, von besonderem Interesse.

In der vorliegenden Anmeldung werden neue substituierte Oxindole beschrieben,  
25 die in 1-Stellung eine (Hetero)Aryl-sulfonyl-Gruppe tragen. 1-Phenylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one wurden bereits als Liganden der Vasopressin-Rezeptoren beschrieben. In WO 93/15051, WO95/18105, WO 98/25901, WO 01/55130, WO 01/55134, WO 01/64668 und WO 01/98295 wurden Derivate beschrieben, die vom Oxindol-Gerüst abgeleitet sind und in 1-Stellung Arylsulfonylgruppen tragen. Diese  
30 Verbindungen unterscheiden sich wesentlich in der Substitution in 3-Stellung.

Insbesondere werden in der WO 93/15051 und WO 98/25901 1-Phenylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one als Liganden der Vasopressinrezeptoren beschrieben, bei denen das Oxindol-Gerüst in der 3-Stellung durch zwei Alkylradikale substituiert ist,  
35 die ebenfalls ein Cycloalkylradikal (Spiroverknüpfung) sein können. Als Alternative kann der Spiroring Heteroatome, wie Sauerstoff und Stickstoff (wahlweise mit Sub-

stituenten), enthalten.

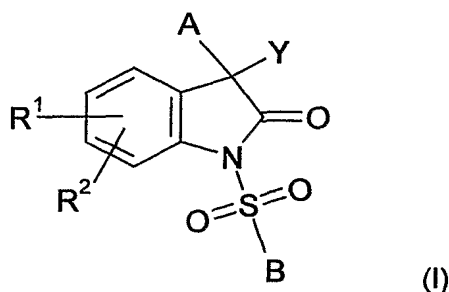
Die WO 95/18105 beschreibt 1-Phenylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one als Li-  
 5 ganden der Vasopressinrezeptoren, die ein Stickstoffatom in der 3-Stellung besit-  
 zen. Zusätzlich sind in der 3-Stellung Radikale gebunden, die Alkyl, Cycloalkyl,  
 Phenyl oder Benzylradikale sein können (jeweils wahlweise mit Substituenten).

Andere Veröffentlichungen, zum Beispiel WO 01/55130, beschreiben Verbindun-  
 gen, die Stickstoff enthaltende Ringe besitzen (z.B. Prolin, Homoprolin, Morpholin,  
 10 Tetrahydroisochinolin, Dihydroindol; jeweils wahlweise mit Substituenten), die über  
 ihr Stickstoffatom zur 3-Stellung des Oxindol-Gerüsts gebunden sind, die jedoch  
 durch Phenylsulfonyl- oder Phenyl-Gruppen (wahlweise mit Substituenten) sowohl  
 in der 1-Stellung als auch der 3-Stellung am Oxindolring substituiert sind.

15 In WO 03/008407 sind 1-Phenylsulfonyl-oxindole beschrieben, in denen in 3 Stel-  
 lung Pyridylpiperazine über eine Oxycarbonyl-Gruppe am Oxindol gebunden sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, weitere Verbindungen zur Behandlung  
 oder Prophylaxe von verschiedenen Vasopressin-abhängigen Krankheiten zur Ver-  
 20 fügung zu stellen. Die Verbindungen sollen eine hohe Aktivität, insbesondere eine  
 antagonistische Aktivität, gegenüber dem humanen Vasopressin V1b Rezeptor  
 aufweisen.

Die Aufgabe wird gelöst durch Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
 25



worin

30 A ein aromatischer, heteroaromatischer, teil-aromatischer oder teil-

heteroaromatischer mono- oder bicyclischer Rest ist, der aus 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoff-Atomen sowie 0, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoff-Atomen und/oder 0, 1 oder 2 Sauerstoff-Atomen und/oder 0, 1 oder 2 Schwefel-Atomen besteht, und der mit dem Rest  $R_A^1$  substituiert ist und außerdem zusätzlich mit 1, 2 oder 3 Resten  $R_A^{11}$ ,  $R_A^{12}$  und/oder  $R_A^{13}$  substituiert sein kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $CO-N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NHCHO$ ,  $NH-CO-NH_2$ ,  $NH-CO(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $O-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $O-C_0-C_4-Alkyl$ -Phenyl, Phenyl,  $C_1-C_6-Alkyl$ ,  $C_1-C_6$ -Halogenalkyl,  $C_2-C_6-Alkenyl$  und  $C_2-C_6-Alkynyl$ ,

15        worin

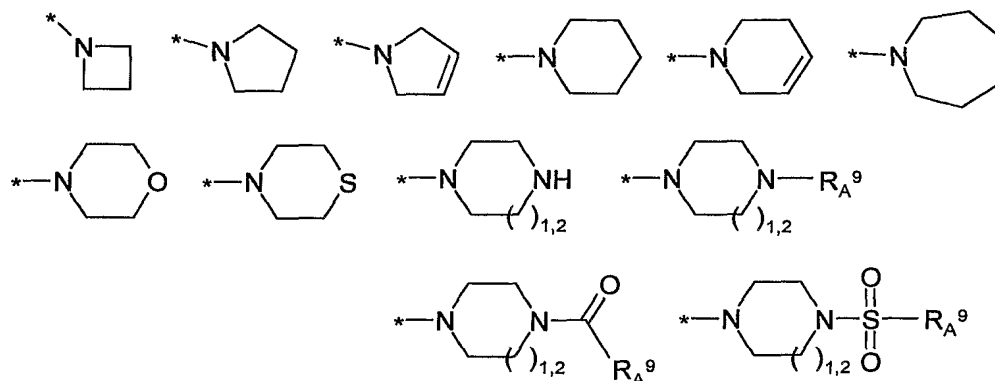
$R_A^1$      $R_A^2-(C_1-C_4-Alkyl)-R_A^4$  ist,

$R_A^2$     ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  
 20     $(C_0-C_4-Alkyl)-O$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-NR_A^5$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-S$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-SO$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-SO_2$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-CO$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-NR_A^5-CO$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-CO-NR_A^5$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-CO-O$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-NR_A^5-SO_2$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-SO_2-NR_A^5$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-NR_A^5-CO-NR_A^6$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-O-CO-NR_A^5$ ,  $(C_0-C_4-Alkyl)-NR_A^5-CO-O$  und Einfachbindung,

$R_A^4$     ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  
 30     $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NH(C_1-C_4-Alkyl)-O-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)-O-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $NH-CHO$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)-CHO$ ,  $NH-CO-NH_2$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)-CO-NH_2$ ,  $NH-CO-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)-CO-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $NH-SO_2-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)-SO_2-C_1-C_4-Alkyl$  und Ring  $R_A^8$ ,

$R_A^5$ ,  $R_A^6$ ,  $R_A^9$     unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1-C_4-Alkyl$  und  $C_1-C_4$ -Halogenalkyl;

$R_A^8$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



5

B ein aromatischer, heteroaromatischer, teil-aromatischer oder teil-heteroaromatischer mono- oder bicyclischer Rest ist, der aus 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoff-Atomen sowie 0, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoff-Atomen und/oder 0, 1 oder 2 Sauerstoff-Atomen und/oder 0, 1 oder 2 Schwefel-Atomen besteht, und der mit 1, 2 oder 3 Resten  $R_B^1$ ,  $R_B^2$  und/oder  $R_B^3$  substituiert sein kann, wobei  $R_B^1$ ,  $R_B^2$  und  $R_B^3$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $CO-N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NH-CHO$ ,  $NH-CO-NH_2$ ,  $NH-CO-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $O-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $O-C_0-C_4-Alkyl$ -Phenyl, Phenyl,  $C_1-C_6-Alkyl$ ,  $C_1-C_6-Halogenalkyl$ ,  $C_2-C_6-Alkenyl$  und  $C_2-C_6-Alkynyl$ ;

20

$R^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $CO-N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NH-CHO$ ,  $NH-CO-NH_2$ ,  $NH-CO-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $NO_2$ ,  $OH$ ,  $O-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $O-C_0-C_4-Alkyl$ -Phenyl, Phenyl,  $C_1-C_6-Alkyl$ ,  $C_1-C_6-Halogenalkyl$ ,  $C_2-C_6-Alkenyl$  und  $C_2-C_6-Alkynyl$ ,

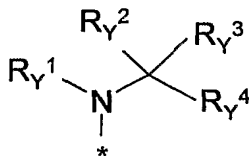
25

$R^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1-C_4-$

5

Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Chlor und Fluor,

Y einen Rest



5

bedeutet, worin

10  $R_Y^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl;

15  $R_Y^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff; Phenyl; Phenyl substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten  $R_{Ph}^1$ ,  $R_{Ph}^2$ ,  $R_{Ph}^3$ ,  $R_{Ph}^4$  und/oder  $R_{Ph}^5$ , welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl;

20 worin  $R_Y^1$  und  $R_Y^2$  auch gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, der anstelle eines Ring-C-Atoms auch ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O, S und  $NR_Y^5$ , als weiteres Ringglied aufweisen kann, wobei  $R_Y^5$  unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen kann, und wobei der Ring ein oder zwei Substituenten  $R_Y^6$  und  $R_Y^7$  aufweisen kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus den Resten Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NH-CHO, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-Phenyl, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

25

30

oder

$R_Y^8$  und  $R_Y^7$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, auch einen kondensierten Phenylring oder einen kondensierten 5- oder 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus bilden können, der neben C-Atomen als Ringglieder 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome als Ringglieder aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel,

$R_Y^3$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl;

$R_Y^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, CO-NR<sub>Y</sub><sup>21</sup>R<sub>Y</sub><sup>22</sup>, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, COOH und CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

$R_Y^{21}$ ,  $R_Y^{22}$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl;

oder  $R_Y^{21}$  und  $R_Y^{22}$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ganz oder teilweise ungesättigten N-heterocyclischen Ring bilden können,

bedeuten,

ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und ihre Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen.

$R_A^4$  ist insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NH-CHO, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Ring  $R_A^8$ .

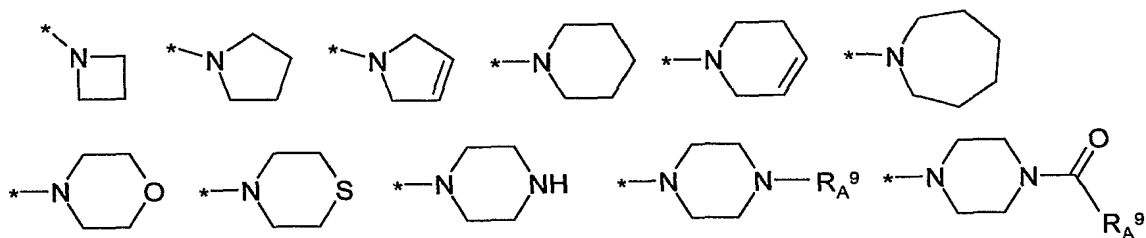
Eine bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen:

- 5           A       ist ein aromatischer oder heteroaromatischer monocyclischer Rest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoffatomen als Ringgliedern, der außerdem zusätzlich 0, 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, als Ringglieder enthalten kann und mit dem Rest  $R_A^1$  substituiert ist und außerdem
- 10           mit ein, zwei oder drei Resten  $R_A^{11}$ ,  $R_A^{12}$  und/oder  $R_A^{13}$  substituiert sein kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl,
- 15           worin
- $R_A^1$         $R_A^2$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)- $R_A^4$  ist;
- 20            $R_A^2$        ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-O, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-S, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-SO, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-SO<sub>2</sub>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-CO, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>-CO, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-CO-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-CO-O und Einfachbindung;
- 25            $R_A^4$        ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Ring  $R_A^8$ ;
- 30            $R_A^5$ ,  $R_A^9$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;
- 35            $R_A^8$        unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



8

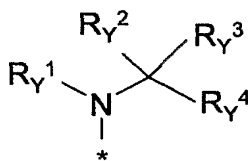


5            **B**        ist ein aromatischer oder heteroaromatischer mono- oder bicyclischer Rest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen als Ringgliedern, der zusätzlich 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, als Ringglieder enthalten kann und der mit einem, zwei oder drei Resten  $R_B^1$ ,  $R_B^2$  und/oder  $R_B^3$  substituiert sein kann, wobei  $R_B^1$ ,  $R_B^2$  und  $R_B^3$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ , O- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl;

15             $R^1$         ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Brom, Chlor, Fluor, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , O- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl und  $C_2$ - $C_4$ -Alkynyl,

20             $R^2$         ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl, O- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Chlor und Fluor,

Y            bedeutet einen Rest



25

worin

$R_Y^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

5

$R_Y^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, und C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl ,

10

worin  $R_Y^1$  und  $R_Y^2$  auch gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, der anstelle eines C-Atoms als Ringglied auch ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O und  $NR_Y^5$ , als weiteres Ringglied aufweisen kann, wobei  $R_Y^5$  unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen kann, und wobei der Ring ein oder zwei Substituenten  $R_Y^6$  und/oder  $R_Y^7$  aufweisen kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus den Resten Wasserstoff, Fluor, CN, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-Phenyl, Phenyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

15

20

oder

$R_Y^6$  und  $R_Y^7$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, auch einen kondensierten Phenylring (Benzo-Ring) bilden können;

25

$R_Y^3$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Methyl,

30

$R_Y^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus CO-NR<sub>Y</sub><sup>21</sup>R<sub>Y</sub><sup>22</sup>, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

$R_Y^{21}$ ,  $R_Y^{22}$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

35

oder

5  $R_Y^{21}$  und  $R_Y^{22}$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten N-heterocyclischen Ring bilden können,

bedeuten,

10 ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und ihre Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen:

20 A ist ein cyclischer Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl, und der mit dem Rest  $R_A^1$  substituiert ist und außerdem zusätzlich mit einem oder zwei Resten  $R_A^{11}$  und/oder  $R_A^{12}$  substituiert sein kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl;

25

worin

$R_A^1$   $R_A^2$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen)- $R_A^4$  ist,

30

worin

$R_A^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus O, CH<sub>2</sub>-O,  $NR_A^5$ , CH<sub>2</sub>- $NR_A^5$ ,  $NR_A^5$ -CO, CH<sub>2</sub>- $NR_A^5$ -CO und eine Einfachbindung;

35

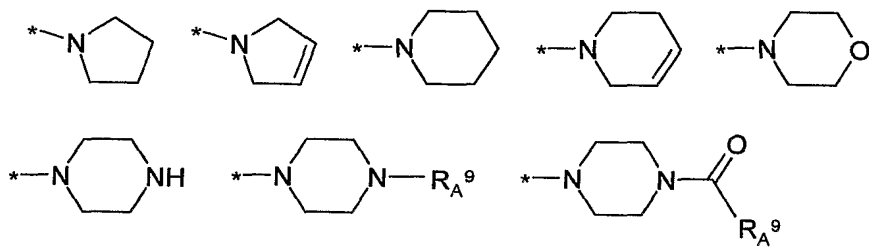
$R_A^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

Alkyl) und Ring  $R_A^8$ ;

$R_A^5$ ,  $R_A^9$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl;

5

$R_A^8$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



10

B ist ein aromatischer oder heteroaromatischer mono- oder bicyclischer Rest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen als Ringgliedern, der 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, als Ringglied enthalten kann und der mit ein oder zwei Resten  $R_B^1$  und/oder  $R_B^2$  substituiert sein kann, wobei  $R_B^1$  und  $R_B^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, CN, O- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl;

15

20

$R^1$  ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, CN, Methoxy und Methyl;

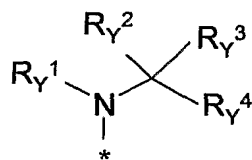
25

$R^2$  ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor und Methyl;

Y bedeutet einen Rest

30

12



worin

5  $R_Y^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

$R_Y^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Phenyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

10

wobei  $R_Y^1$  und  $R_Y^2$  auch gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, der anstelle eines C-Atoms als Ringglied auch ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O und NR<sub>Y</sub><sup>5</sup>, als weiteres Ringglied aufweisen kann, wobei  $R_Y^5$  unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen kann, und wobei der Ring ein oder zwei Substituenten  $R_Y^6$  und/oder  $R_Y^7$  aufweisen kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus den Resten Wasserstoff, Fluor, OH und O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

15

20

oder

25  $R_Y^6$  und  $R_Y^7$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, auch einen kondensierten Phenylring (Benzo-Ring) bilden können;

30

$R_Y^3$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Methyl;

$R_Y^4$  CO-NR<sub>Y</sub><sup>21</sup>R<sub>Y</sub><sup>22</sup> ist,

worin

5  $R_Y^{21}$ ,  $R_Y^{22}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl;

oder

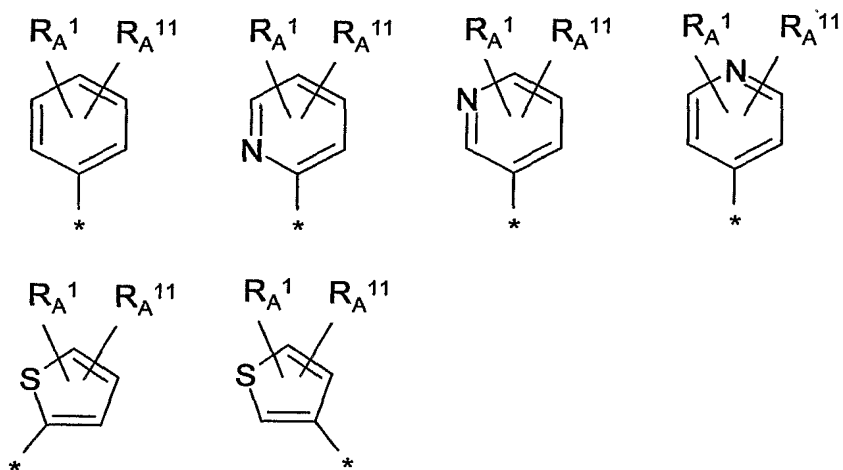
10  $R_Y^{21}$  und  $R_Y^{22}$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten N-heterocyclischen Ring bilden können;

bedeuten,

15 ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und ihre Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

20 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen:

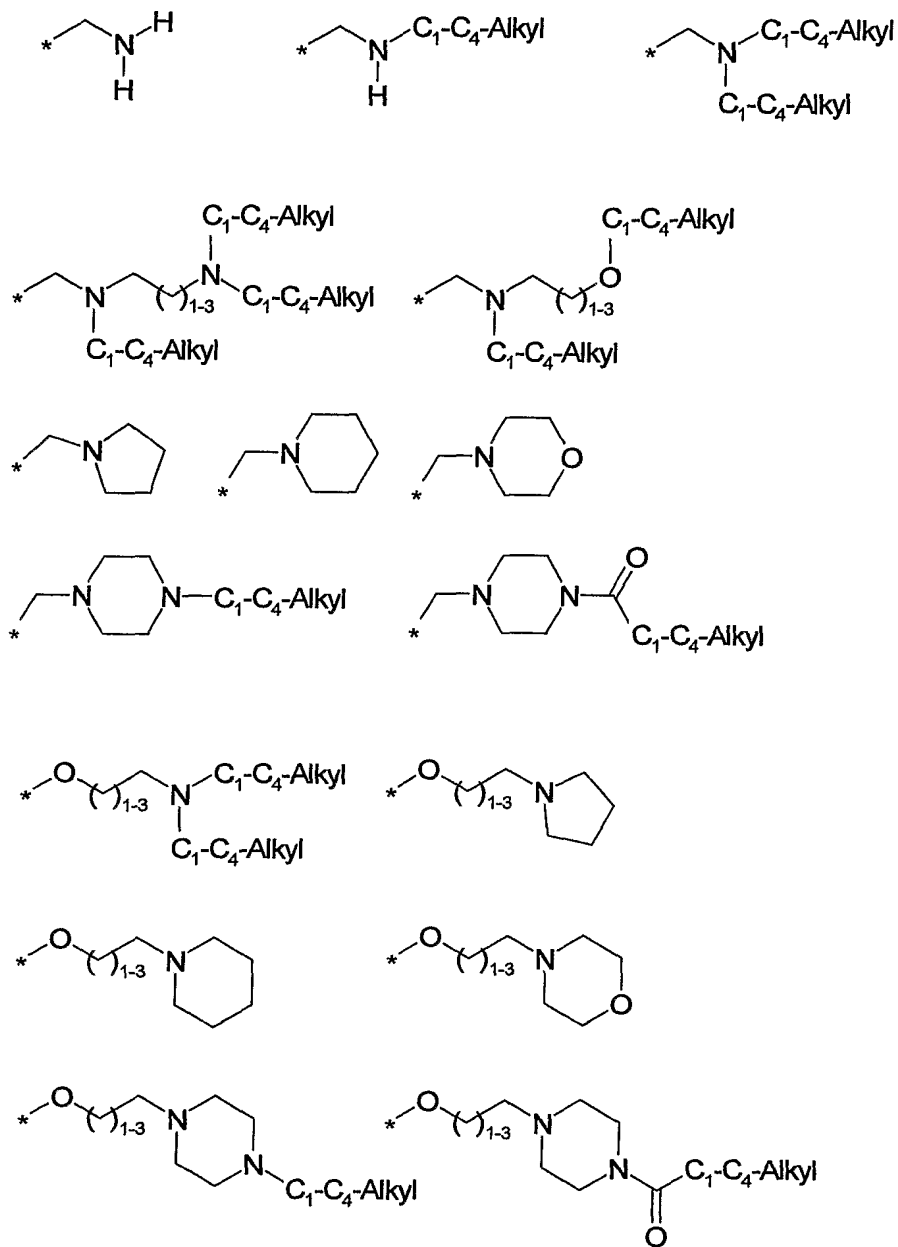
25 A ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



worin

- 5  $R_A^{11}$  unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Methoxy und Ethoxy;
- $R_A^1$  ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

15



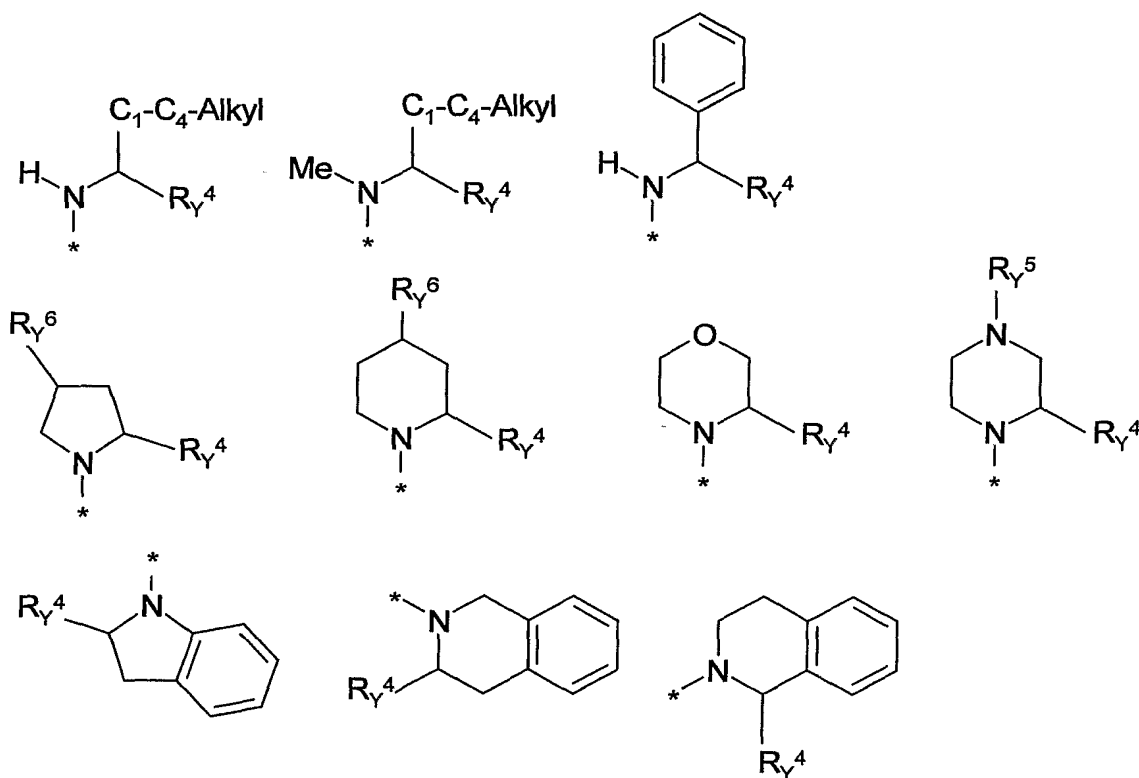
5 B ist ein cyclischer Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Chinoliny, welche jeweils mit 1 oder 2 Resten  $R_B^1$  und/oder  $R_B^2$  substituiert sein können, wobei  $R_B^1$  und  $R_B^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, CN, Methyl und Methoxy;

10  $R^1$  ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, CN, Methoxy und Methyl;



$R^2$  ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Chlor;

5      Y ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



Me = CH<sub>3</sub>

10

$R_Y^4$  CO-NR<sub>Y</sub><sup>21</sup>R<sub>Y</sub><sup>22</sup> ist, wobei R<sub>Y</sub><sup>21</sup> und R<sub>Y</sub><sup>22</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl und Ethyl;

15      oder

R<sub>Y</sub><sup>21</sup> und R<sub>Y</sub><sup>22</sup> unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten oder teilweise ungesättigten N-heterocyclischen Ring bilden können;

20

$R_Y^5$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den Resten Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, und  $CO$ - $C_1$ - $C_4$ -Alkyl;

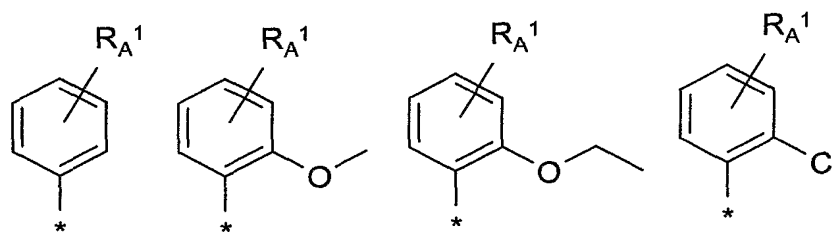
5  $R_Y^6$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den Resten Wasserstoff, Fluor, OH und  $O$ - $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,

bedeuten,

10 ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und ihre Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen  
15 Formel (I), worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen:

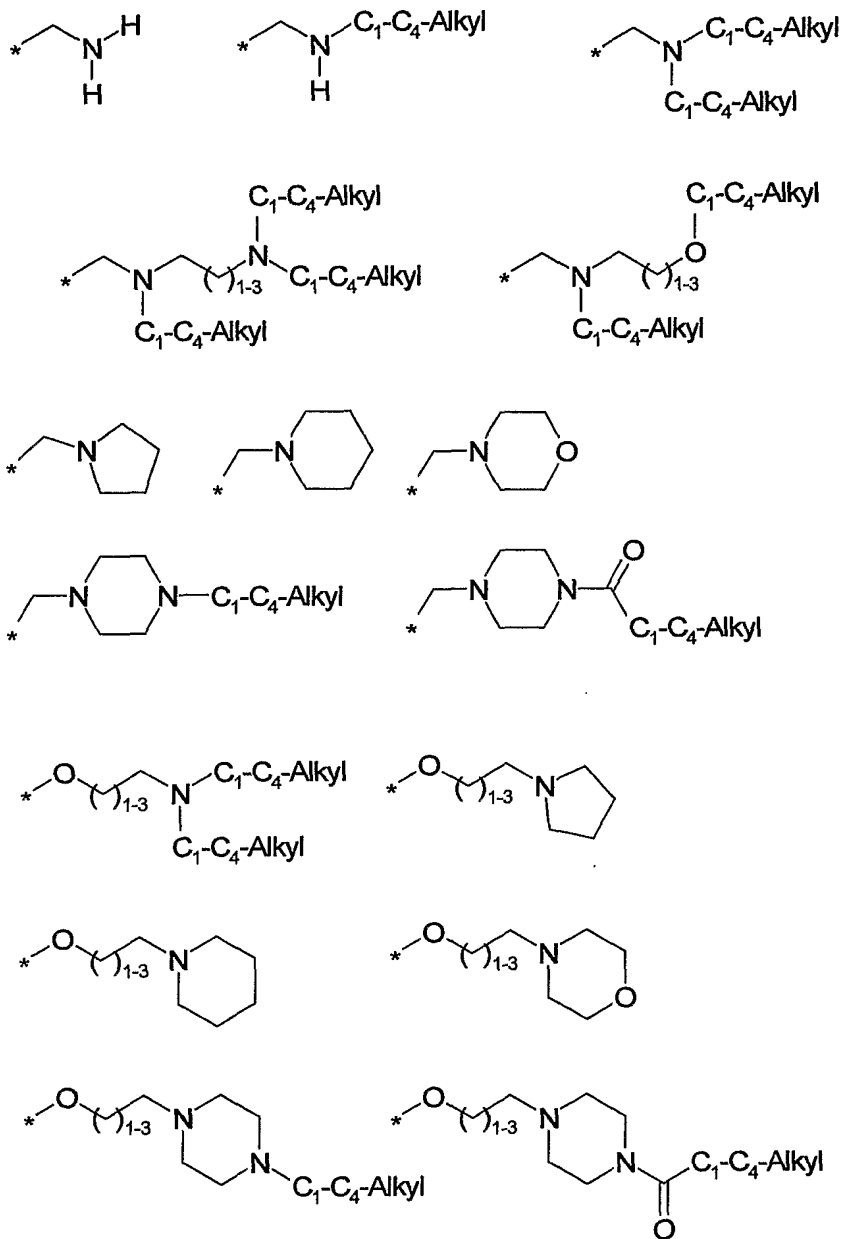
A ist Phenyl, das neben dem Rest  $R_A^1$  einen weiteren, unter Cl und  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy ausgewählten Rest  $R_A^{11}$  tragen kann, der vorzugsweise in  
20 ortho-Position zur Bindungsstelle des Phenylrings an den Rest des Moleküls gebunden ist, z. B. ein Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



25

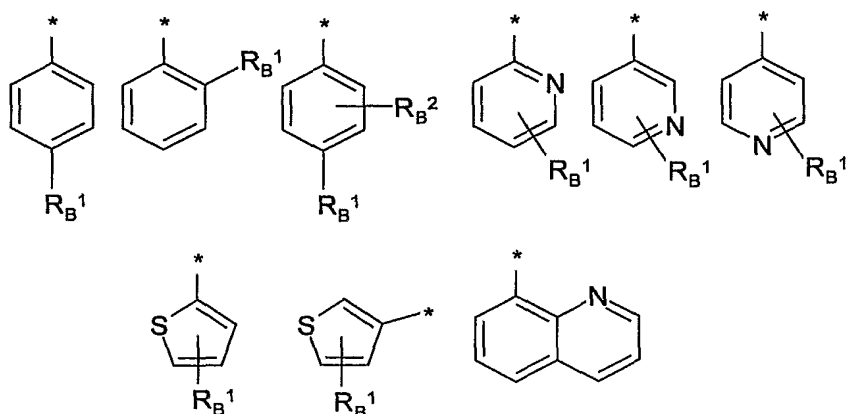
$R_A^1$  ein Rest ist unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

18



B ist ein cyclischer Rest, ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Chinoliny, die jeweils einen oder zwei Reste  $R_B^1$ ,  $R_B^2$  tragen können, wobei B insbesondere für einen der Reste steht:

19



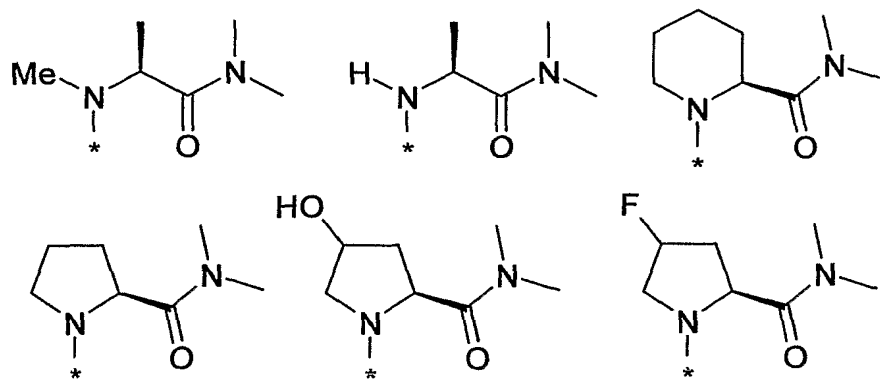
worin

5  $R_B^1$  und  $R_B^2$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, CN, Methyl und Methoxy;

10  $R^1$  ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Methoxy und CN;

$R^2$  ist Wasserstoff;

15 Y ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

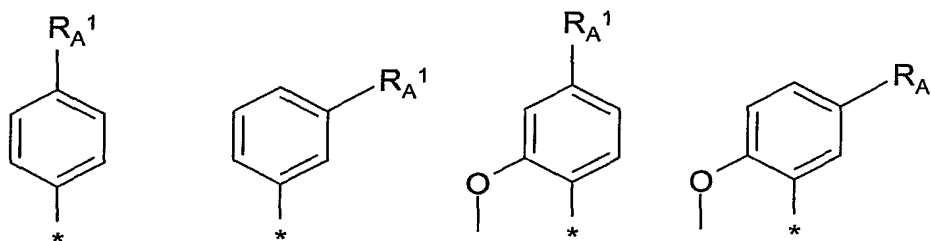


Me = CH<sub>3</sub>

ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und ihre Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

- 5 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen.

10 A ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

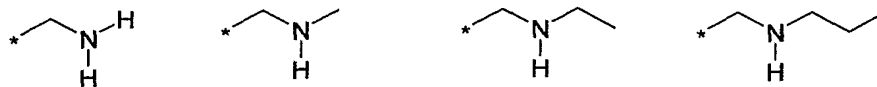


, worin

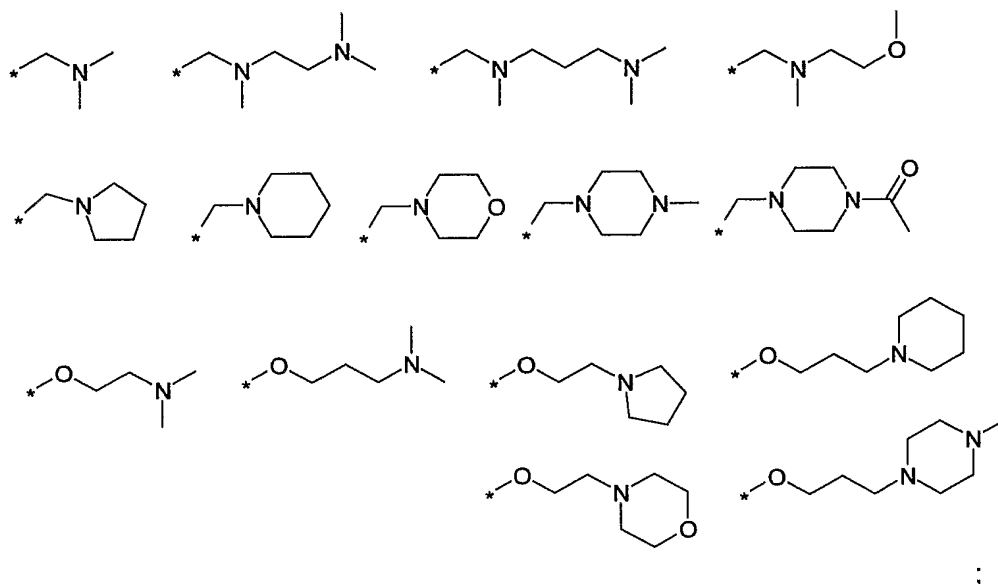
15

$R_A^1$  ein Rest ist, unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

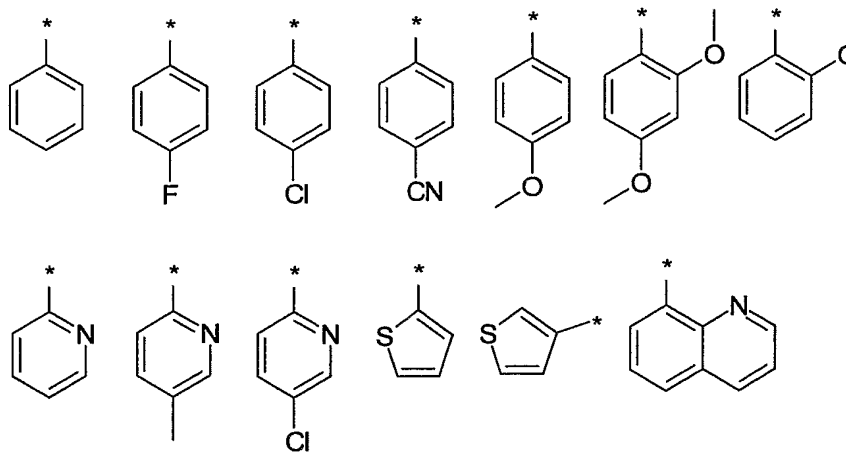
20



21



**B** ist ein cyclischer Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



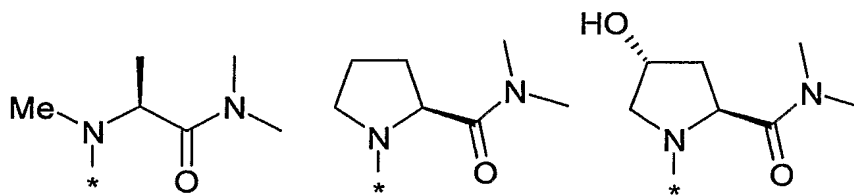
**R<sup>1</sup> ist Chlor;**

$R^2$  ist Wasserstoff;

Y ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

15

22



Me = CH<sub>3</sub>

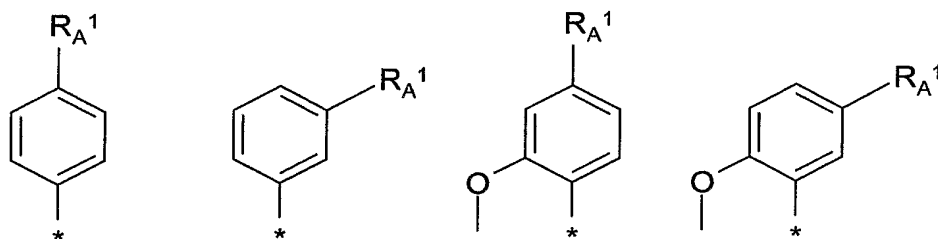
, ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und ihre Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

5

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen:

10

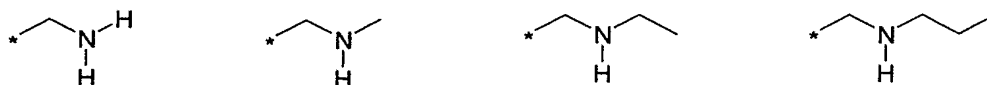
A ist ein Rest ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



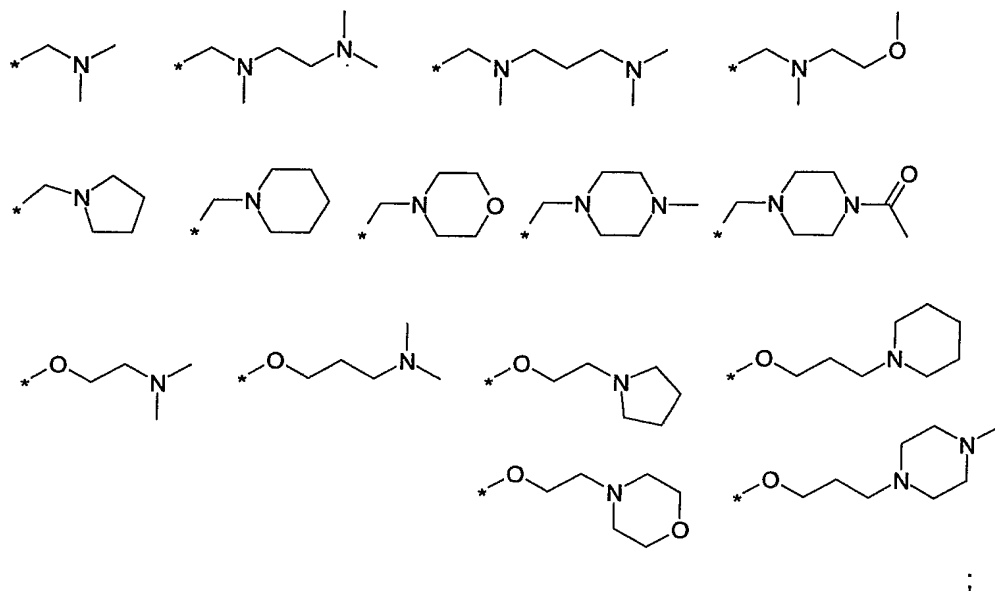
15

R<sub>A</sub><sup>1</sup> ist ein Rest unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

20

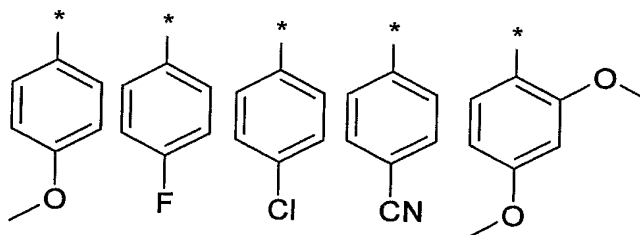


23



5

B ist ein cyclischer Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

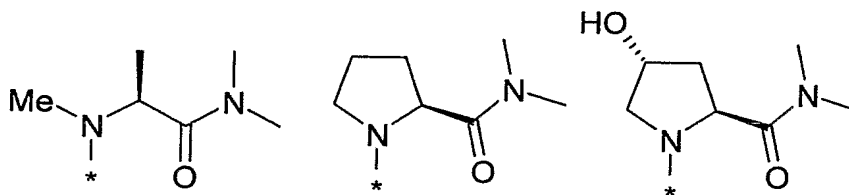


10

R<sup>1</sup> ist Chlor;

R<sup>2</sup> ist Wasserstoff;

Y ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



15

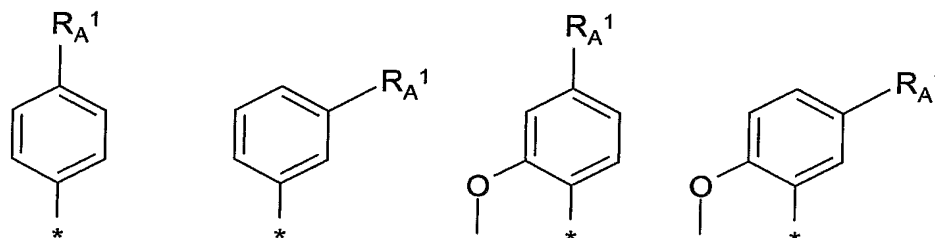
Me = CH<sub>3</sub>



, ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und ihre Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

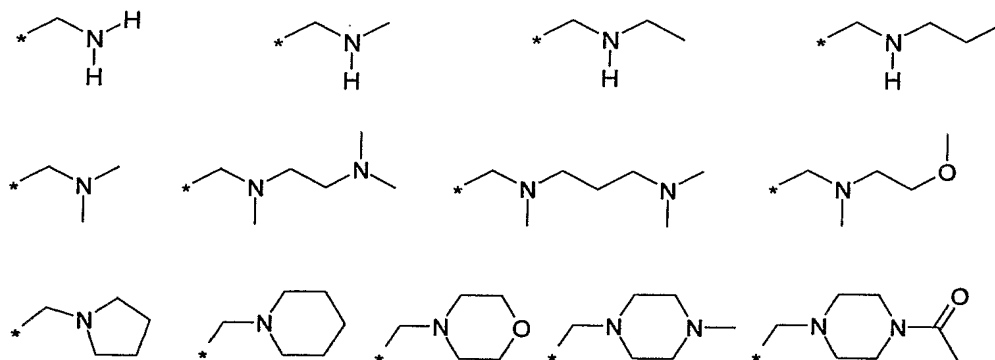
- 5 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen:

10 A ist ein cyclischer Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



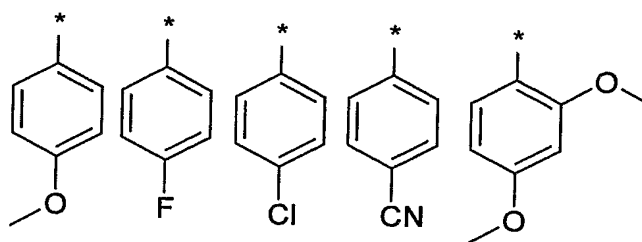
15 worin

$R_A^1$  ein Rest ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



20 B ist ein cyclischer Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

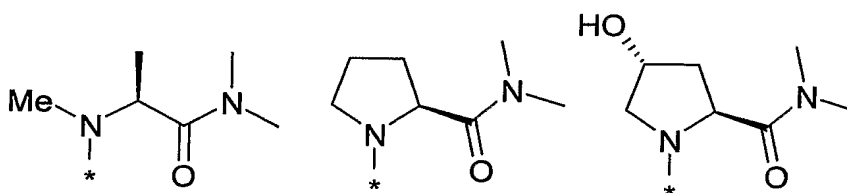
25



R<sup>1</sup> ist Chlor,

5 R<sup>2</sup> ist Wasserstoff,

Y ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



10

Me = CH<sub>3</sub>

, ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und ihre Pro-drugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

15

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen der Rest R<sup>1</sup> an die 5-Position des Oxindolringgerüsts gebunden ist.

20 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel (I) um ein angereichertes optisch aktives Isomer mit einer optischen Reinheit von größer 50 % bezogen auf das optisch inaktive Gemisch der Isomerenmischung handelt, welche die Ebene des polarisierten Lichts nach links dreht („negativer Drehwert“).

25

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei es sich bei dem optisch aktiven Isomer um ein enantiomeren-

angereichertes Diastereomer handelt.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei denen die Eigenschaft „negativer Drehwert“ auf die freie Base bezogen ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner etwa 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 10nM, insbesondere nicht mehr als 1 nM und speziell nicht mehr als 0,1 nM, z. B. 0,01 bis kleiner 100nM, oder 0,1 bis kleiner 100nM oder 1 bis kleiner 100nM oder 10 bis kleiner 100nM oder 0,01 bis 10nM, oder 0,1 bis 10nM oder 1 bis 10nM aufweisen.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(V2)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Oxytocin (OT)-Rezeptor aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(OT)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 10nM, insbesondere nicht mehr als 1 nM und speziell nicht mehr als 0,1 nM, z. B. 0,01 bis kleiner 100nM, oder 0,1 bis kleiner 100nM oder 1 bis kleiner 100nM oder 10 bis kleiner 100nM oder 0,01 bis 10nM, oder 0,1 bis 10nM oder 1 bis 10nM, und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.

- Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 10nM, insbesondere nicht mehr als 1 nM und speziell nicht mehr als 0,1 nM, z. B. 0,01 bis kleiner 100nM, oder 0,1 bis kleiner 100nM oder 1 bis kleiner 100nM oder 10 bis kleiner 100nM oder 0,01 bis 10nM, oder 0,1 bis 10nM oder 1 bis 10nM, und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(V2)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.
- Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 10nM, insbesondere nicht mehr als 1 nM und speziell nicht mehr als 0,1 nM, z. B. 0,01 bis kleiner 100nM, oder 0,1 bis kleiner 100nM oder 1 bis kleiner 100nM oder 10 bis kleiner 100nM oder 0,01 bis 10nM, oder 0,1 bis 10nM oder 1 bis 10nM, und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(OT)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.
- Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 10nM, insbesondere nicht mehr als 1 nM und speziell nicht mehr als 0,1 nM, z. B. 0,01 bis kleiner 100nM, oder 0,1 bis kleiner 100nM oder 1 bis kleiner 100nM oder 10 bis kleiner 100nM oder 0,01 bis 10nM, oder 0,1 bis 10nM oder 1 bis 10nM, und Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a und dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei die Quotienten aus  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$  und  $K_i(V2)/K_i(V1b)$  jeweils größer als 1 sind.
- Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 10nM, insbesondere nicht mehr als 1 nM und speziell nicht mehr als 0,1 nM, z. B. 0,01 bis kleiner 100nM, oder 0,1 bis kleiner 100nM oder 1 bis kleiner 100nM oder 10 bis kleiner 100nM oder 0,01 bis 10nM, oder 0,1 bis 10nM oder 1 bis 10nM, und gleichzeitige Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp

V1a und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$  und  $K_i(OT)/K_i(V1b)$  jeweils größer als 1 sind.

5 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 10nM, insbesondere nicht mehr als 1 nM und speziell nicht mehr als 0,1 nM, z. B. 0,01 bis kleiner 100nM, oder 0,1 bis kleiner 100nM oder 1 bis kleiner 100nM oder 10 bis kleiner 100nM oder 0,01 bis 10nM, oder 0,1 bis 10nM oder 1 bis 10nM, und gleichzeitige Selektivitäten zum  
10 Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus  $K_i(V2)/K_i(V1b)$  und  $K_i(OT)/K_i(V1b)$  jeweils größer als 1 sind, bereitgestellt.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform betrifft Verbindungen der allgemeinen  
15 Formel (I), die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 10nM, insbesondere nicht mehr als 1 nM und speziell nicht mehr als 0,1 nM, z. B. 0,01 bis kleiner 100nM, oder 0,1 bis kleiner 100nM oder 1 bis kleiner 100nM oder 10 bis kleiner 100nM oder 0,01 bis 10nM, oder 0,1 bis 10nM oder 1 bis 10nM, und gleichzeitige Selektivitäten zum  
20 Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a, dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ ,  $K_i(V2)/K_i(V1b)$  und  $K_i(OT)/K_i(V1b)$  jeweils größer als 1 sind.

25 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, enthaltend  
mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I).

30

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Vasopressin-abhängigen und/oder Oxytocin-abhängigen Krankheit und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung  
35 und/oder Prophylaxe von mindestens einer der genannten Krankheiten.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diabetes insipidus, Enuresis nocturna, Inkontinenz, Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auftreten und/oder zur Verzögerung der Miktio-  
5 und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer der genannten Krankheiten.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, Koronarem Spasmus, instabiler Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischemien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödeme,  
15 renalem Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponaträmie, Hypokalämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastritischem Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis bei der Chemotherapie, und/oder Reisekrankheit und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer der  
20 genannten Krankheiten.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von affektiven Störungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels  
25 zur Behandlung von affektiven Störungen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Angststörungen und/oder stressabhängigen Angststörungen  
30 und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angststörungen und/oder stressabhängigen Angststörungen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer  
35 und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe

von Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder  
5 Prophylaxe von Psychosen und/oder psychotischen Störungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Psychosen und/oder psychotischen Störungen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder  
10 Prophylaxe des Cushing-Syndroms und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Cushing-Syndroms.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder  
15 Prophylaxe von Schlafstörungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schlafstörungen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder  
20 Prophylaxe von depressiven Erkrankungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von depressiven Erkrankungen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der  
25 Gruppe bestehend aus Diabetes insipidus, Enuresis nocturna, Inkontinenz, Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auftreten und zur Verzögerung der Miktation in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.

30 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, Koronarem Spasmus, instabiler Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischemien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödeme, renalem Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponaträmie,  
35

Hypokalämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastritischem Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis bei der Chemotherapie, und Reisekrankheit in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von affektiven Störungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Angststörungen und/oder stressabhängigen Angststörungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Psychosen und/oder psychotischen Störungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung des Cushing-Syndroms in einem Patienten, dadurch gekennzeichnet, dass dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Schlafstörungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behand-



lung von depressiven Erkrankungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.

- 5 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von vasomotorischen Störungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.
- 10 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mit einem Drogenentzug verbundenen Störungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verabreicht wird.
- 15 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform sind die vorstehend beschriebenen Verfahren dadurch charakterisiert, dass es sich bei dem Patienten um ein Säugetier, vorzugsweise um einen Menschen oder ein nichtmenschliches oder ein nichtmenschliches transgenes Säugetier handelt.
- 20 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch Durchführung und/oder in analoger Durchführung von dem zuständigen Fachmann an sich bekannten Verfahrensschritten herstellbar sind.
- 25 Jede dieser bevorzugten Definitionen einer Variablen kann mit beliebigen Definitionen der restlichen Variablen kombiniert werden.
- Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird mindestens eine erfindungsgemäße
- 30 Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (I) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Beispielen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84,
- 35 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101 und 102, sowie ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und ihre Prodrugs,

sowie Nichtsalzformen und andere physiologisch verträgliche Salze der vorstehend genannten Verbindungen, bereitgestellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als ein Gemisch von Diastereomeren, ein Gemisch von Diastereomeren, in dem eines der beiden Diastereomere angereichert ist, oder als diastereomerenreine Verbindungen ( $de > 90 \%$ ) vorliegen. Vorzugsweise liegen die Verbindungen als diastereomerenreine Verbindungen vor. Die jeweiligen Diastereomere können ihrerseits als ein Gemisch von Enantiomeren (zum Beispiel als Racemat), als ein Gemisch von Enantiomeren, in dem eines der beiden Enantiomere angereichert ist, oder als enantiomerenreine Verbindungen ( $ee > 90 \%$ ) vorliegen. Vorzugsweise liegen die jeweiligen Diastereomere als enantiomerenreine Verbindungen vor. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, die diastereomerenrein und enantiomerenrein sind ( $de > 90 \%$ ,  $ee > 90 \%$ ).

Physiologisch verträgliche Salze im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, können beispielsweise mit folgenden Anionen gebildet werden:

Chlorid, Bromid, Phosphat, Carbonat, Nitrat, Perchlorat, Sulfat, Citrat, Lactat, Tartrat, Maleat, Fumarat, Mandelat, Benzoat, Ascorbat, Cinnamat, Glycollat, Methansulfonat, Formiat, Malonat, Naphthalin-2-sulfonat, Tosylat, Salicylat, Trifluoroacetat und/oder Acetat. Weitere geeignete Säuren sind zum Beispiel in „Fortschritte der Arzneimittelforschung“, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S.224-285 aufgelistet.

Im Sinne der vorliegenden Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, umfassen die Begriffe "Alkyl", „Cycloalkyl“, „Alkoxy“, „Halogenalkyl“, „Alkenyl“, „Alkinyll“ oder "Alkylen" sowie davon abgeleitete Reste stets sowohl unverzweigtes als auch verzweigtes "Alkyl", „Cycloalkyl“, „Alkoxy“, „Halogenalkyl“, „Alkenyl“, „Alkinyll“ oder "Alkylen".

$C_0$ -Alkylen oder  $(CH_2)_0$  oder ähnliche Ausdrücke bezeichnen im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, eine Einfachbindung oder Wasserstoff.

Die Begriffe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl bedeuten im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, eine geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit der jeweils angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen von 1 bis 6 bzw. von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl,

- Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl oder i-Butyl. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl oder t-Butyl.
- Der Begriff „C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy“ bedeutet im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, eine über Sauerstoff gebundene C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Gruppe, die wie oben definiert ist.
- Die Begriffe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen und C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen (mit C<sub>0</sub>-Alkylen = Einfachbindung) bedeuten im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 bzw. 0 bis 4 C-Atomen, die wie vorstehend definiert ist, bei der ein Wasserstoffatom durch eine Bindung ersetzt ist. Insbesondere sind Methylen, Eth-1,2-ylen, Prop-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen, But-1,3-ylen, But-2,3-ylen, But-1,4-ylen, 2-Methylprop-1,3-ylen, Pent-1,2-ylen, Pent-1,3-ylen, Pent-1,4-ylen, Pent-1,5-ylen, Pent-2,3-ylen, Pent-2,4-ylen, 1-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methylbut-1,3-ylen, 2-Ethylprop-1,3-ylen, Hex-3,4-ylen, 3-Methylpent-2,4-ylen, Hept-3,5-ylen, 2-Ethylpent-1,3-ylen, 3-Ethylhept-3,5-ylen, etc., vorzugsweise Methylen, Eth-1,2-ylen und Prop-1,2-ylen, beispielhaft zu nennen
- Der Begriff C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl bedeutet im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, einen gesättigten Kohlenwasserstoffring mit 3 bis 7 Kohlenstoffringgliedern, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl ist im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bzw. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie oben definiert, in dem ein, mehrere oder alle Wasserstoffatome durch gleiche oder verschiedene Halogenatome, wie unten definiert, ersetzt worden sind.
- Der Begriff C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl bedeutet im Sinne der Beschreibung, soweit nichts ande-

res ausgeführt ist, eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffkette, enthaltend mindestens eine Doppelbindung, mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise enthält  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl eine oder zwei Doppelbindungen, am meisten bevorzugt eine Doppelbindung. Beispiele der Alkenylgruppen sind jene, wie sie vorstehend für Alkyl genannt werden, wobei diese Gruppen eine oder zwei Doppelbindungen enthalten, wie beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl.

20

Der Begriff  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl bedeutet im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffkette, enthaltend mindestens eine Dreifachbindung mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise enthält  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl eine oder zwei Dreifachbindungen, am meisten bevorzugt eine Dreifachbindung. Beispiele der Alkynylgruppen sind jene, wie sie vorstehend für Alkyl genannt werden, wobei diese Gruppen eine oder zwei Dreifachbindungen enthalten, wie beispielsweise Ethinyl, 1-Propinyl, 1-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise Ethinyl, 1-Propinyl, 1-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder 1-Methyl-2-butinyl.

35

Die Begriffe "3- bis 10-gliedriger Carbocyclus" oder „4 bis 7 gliedriger carbocyclischer Ring" oder "carbocyclischer Ring mit 3 bis 10 C-Atomen" bedeuten im Sinne der Beschreibung, soweit nichts Anderes ausgeführt ist, einen gesättigten oder ganz oder teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoffring mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen bzw. 4 bis 7 C-Atomen als Ringatomen, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclododecanyl. Soweit explizit genannt, kann der carbocyclische Ring auch Heteroatome als Ringatome enthalten und wird dann als Heterocyclus oder heterocyclischer Ring bezeichnet. Der heterocyclische Ring weist 2 bis 10 Kohlenstoffatome und die jeweils angegebene Anzahl an Heteroatomen als Ringglieder auf. Der heterocyclische Ring kann gesättigt oder teilweise ungesättigt oder aromatisch (im Folgenden auch als heteroaromatisch bezeichnet) sein. Monocyclische heteroaromatische Ringe weisen typischerweise 5 oder 6 Ringatome auf.

Halogen ist im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, ein Halogenatom ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, noch bevorzugter Fluor oder Chlor.

Die Ausdrücke „C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl" oder „C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl" bezeichnen im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, einen Alkylrest, wie vorstehend definiert, der partiell oder vollständig durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Iod substituiert ist, also z.B. CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl.

Sofern dies durch Verwendung des Ausdrucks „substituiert" entsprechend so beschrieben ist, können die Reste und Gruppen im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, vorzugsweise ein- oder mehrfach, noch bevorzugter ein-, zwei- oder dreifach, am meisten bevorzugt ein- oder zweifach substituiert sein. Der Ausdruck "jeweils gegebenenfalls substituiert" soll verdeutlichen, dass nicht nur der direkt darauf folgende Rest sondern alle in der jeweiligen Gruppe genannten Reste substituiert sein können.

Beispiele von geeigneten Substituenten im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, beinhalten: Halogen, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, COOH, jeweils verzweigtes oder unverzweigtes, gegebenenfalls substitu-

- iertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Thioalkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), Aryl, -O-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-Aryl, NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CO-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes NHCO-Aryl, NHSO<sub>2</sub>-Aryl, CONH<sub>2</sub>,  
 5 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-Aryl, SO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, SO-Aryl, N-Pyrrolidiny, N-Piperidiny, und N-Morpholiny. Bevorzugte Substituenten sind F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Methoxy, Acetyl, NH-Acetyl und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

10 Klammerausdrücke mit tiefgestellten ganzen Zahlen sind im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, so zu verstehen, dass die Bedeutungen der in Klammern stehenden Reste jeweils gleich oder verschieden sein können. Beispielsweise steht N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> im Sinne der Beschreibung für N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), wobei die beiden Reste (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) gleich oder verschieden sein können.

15 Durch das Symbol (\*) in den chemischen Formeln von R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, B und Y in der allgemeinen Formel (I) werden im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, die Verknüpfungsstellen der genannten Reste mit dem Oxindol-Ringgerüsts oder einer mit dem Oxindol-Ringgerüst verbundenen Gruppe dargestellt.  
 20 stellt.

Durch das Symbol ( \_\_\_\_ ) wird im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, eine Einfachbindung dargestellt, die –falls an ein Chiralitätszentrum gebunden –, bedeuten soll, dass die entsprechende Verbindung entweder als etwa  
 25 1:1-Gemisch (Racemat, (R/S)-Form) der beiden enantiomeren Formen in Bezug auf das Chiralitätszentrum vorliegen oder aber als getrennte Enantiomere (R) und/oder (S) in Bezug auf das Chiralitätszentrum.

Das Symbol –SO- bedeutet im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, eine Sulfoxidgruppe (-S(=O)-).  
 30

Das Symbol –SO<sub>2</sub>- bedeutet im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, wahlweise einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus der Sulfon- (-(O=S=O)-) und der Sulfinsäure-Gruppe (-(S=O)-O-), wobei die Bedeutung der Sulfongruppe bevorzugt gemeint ist.  
 35

Sofern zwei Reste gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen Ring bilden, beispielsweise die Reste  $R_Y^1$  und  $R_Y^2$  oder die Reste  $R_Y^{21}$  und  $R_Y^{22}$ , so handelt es sich bei den durch die Reste definierten Ringatome um Kohlenstoffatome, soweit nichts Anderes angegeben ist. So können beispielsweise die Reste  $R_Y^1$  und  $R_Y^2$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom und dem Kohlenstoffatom, an die sie gebunden sind, einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Stickstoffheterocyclus bilden, der neben dem Stickstoffatom, an das  $R_Y^1$  gebunden ist, 3, 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatome als Ringglieder oder 2, 3, 4 oder 5 Kohlenstoffatome und ein weiteres Heteroatom, das unter O, S und  $NR_Y^5$  ausgewählt ist, als Ringglieder aufweist. So können beispielsweise die Reste  $R_Y^{21}$  und  $R_Y^{22}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen Stickstoffheterocyclus bilden, der gesättigt oder ganz oder teilweise ungesättigt ist und neben dem Stickstoffatom 3, 4 oder 5 Kohlenstoffatome als Ringglieder enthält.

Der Ausdruck „aromatischer, heteroaromatischer, teilaromatischer oder teilheteroaromatischer mono- oder bicyclischer Ring“ bedeutet im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, einen mono -oder bicyclischen Ring der aus C-Atomen („aromatisch“ oder „teilaromatisch“) oder einer Kombination aus C- und Heteroatomen („heteroaromatisch“ oder „teil-heteroaromatisch“) jeweils als Ringglieder aufgebaut ist und eine aromatische Anzahl von Doppelbindungen in dem Ring („monocyclisch“) bzw. in den beiden Ringen („bicyclisch“) („aromatisch“ oder „heteroaromatisch“) oder nur in einem der Ringe („teil-aromatisch“ oder „teil-heteroaromatisch“) aufweist. Aromatische und heteroaromatische Ringe umfassen insbesondere 5- oder 6-gliedrige Monocyclen sowie bicyclische Systeme zweier kondensierter 5- oder 6-gliedriger Monocyclen.

Beispiele für aromatische Ringe sind Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl, Indenyl und Phenanthrenyl, noch bevorzugter Phenyl und Naphthyl, wie 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl. Am meisten bevorzugt ist Phenyl.

30

Beispiele für heteroaromatische Ringe sind 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isothiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, Thiadiazolyl,

35

Oxadiazolyl, Triazinyl, Indolyl, Benzothienyl, Naphthothienyl, Benzofuranyl, Chromenyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxaliny, Benzimidazolyl und Benzoxazolyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,1,3-Benzothiadiazolyl.

5

Die Ausdrücke „gesättigter oder ganz oder teilweise ungesättigter carbocyclischer Ring“ oder „gesättigter oder ungesättigter carbocyclischer Ring“ bedeuten im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, ein aus C-Atomen gebildeten Ring oder gebildetes Ringsystem, das keine im Ring liegende Doppelbindung („gesättigt“) oder eine oder mehrere konjugierte oder nicht oder nur teilweise miteinander konjugierte Doppelbindungen („teilweise oder ganz ungesättigt“ oder „ungesättigt“) aufweist. Der carbocyclische Ring kann ein mono-, bi oder tricyclischer Ring sein. Ein bi- oder tricyclischer, gesättigter Carbocyclus kann im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, ein Bicycloalkyl- oder Tricycloalkylrest mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen sein. Bei einem Bicycloalkylrest kann das Ringsystem vorzugsweise 5 bis 10, noch bevorzugter 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten. Bei einem Tricycloalkylrest enthält das Ringsystem vorzugsweise 6 bis 10, noch bevorzugter 7 bis 10 Kohlenstoffatome. Beispiele eines Bicycloalkylrestes beinhalten, Camphyl und Norbornyl. Beispiele eines Tricycloalkylrestes beinhalten Adamantyl.

Die Ausdrücke „gesättigter oder ganz oder teilweise ungesättigter heterocyclischer Ring“ oder „gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring“ bedeuten im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, ein aus 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoff-Atomen sowie der angegebenen Anzahl an Heteroatomen gebildeter Ring oder gebildetes Ringsystem, das keine im Ring liegende Doppelbindung („gesättigt“) oder eine oder mehrere konjugierte oder nicht oder nur teilweise miteinander konjugierte Doppelbindungen („teilweise oder ganz ungesättigt“ oder „ungesättigt“) aufweist. Der heterocyclische Ring kann ein mono-, bi- oder tricyclischer Ring sein. Ein bi- oder tricyclischer, gesättigter Heterocyclus kann im Sinne der Beschreibung, soweit nichts anderes ausgeführt ist, ein Bicyclus oder Tricyclus mit 5 bis 10 Ringatomen sein. Bei einem bicyclischen Ring kann das Ringsystem vorzugsweise 5 bis 10, noch bevorzugter 6 bis 10 Ringatome enthalten. Bei einem Tricyclus enthält das Ringsystem vorzugsweise 6 bis 10, noch bevorzugter 7 bis 10 Ringatome. Ein Beispiel für einen Bicyclus, der Kohlenstoffatome und ein Stickstoffatom als Ringglieder enthält, ist Indanyl.



Der Ausdruck „im Sinne der Beschreibung“ umfasst die vorliegende Anmeldung in allen ihren Teilen, also insbesondere die Beschreibung, die Ansprüche, die Zeichnungen und die Zusammenfassung.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nach Verabreichung auf verschiedenen Wegen (beispielsweise intravenös, intramuskulär, oral), insbesondere oral, wirksam.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen gute Affinität zu Vasopressin-Rezeptoren, insbesondere zu dem Vasopressin-Rezeptor-Subtyp V1b. Da die verschiedenen Vasopressin-Rezeptoren sehr unterschiedliche Effekte des Vasopressins übermitteln (M. Thibonnier, Exp.Opin. Invest. Drugs 1998, 7(5), 729-740; Seradeil-Le Gal, C, et al.; Prog Brain Res. 2002; 139:197-210), ist es von besonderer Bedeutung, Wirkungen selektiv auf zum Beispiel einen Vasopressin-Rezeptor zu erhalten, um so den gewünschten Effekt zu erzielen, ohne gleichzeitig erhebliche Nebenwirkungen zu verursachen. So vermittelt Vasopressin zum Beispiel über den Rezeptor V2, Wirkungen auf die Niere und deren Funktion und dies wäre bei einer möglichen Behandlung von CNS-Erkrankungen unerwünscht. Besondere Bedeutung hat also neben der eigentlichen Affinität am Zielrezeptor auch die Selektivität gegenüber den anderen Vasopressin-Rezeptoren. Eine hohe Affinität zu einem Vasopressin-Rezeptor kann gleichermaßen von Vorteil sein, da dann die gewünschte Wirkung bereits bei geringen Serumspiegeln erreicht wird, so dass auf diese Weise Nebenwirkungen verringert oder gar vermieden werden können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen den Vorteil, sehr gute Affinitäten insbesondere zu dem Vasopressin-Rezeptor V1b zu haben und haben in der Regel gleichzeitig eine verbesserte Selektivität gegenüber den anderen Rezeptoren wie V2.

30

Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bereit, bei denen der Krankheitsverlauf zumindest teilweise von Vasopressin abhängt, d.h. Krankheiten, die einen erhöhten Vasopressin- oder Oxytocin-Spiegel zeigen, der mittelbar oder indirekt zum Krankheitsbild beitragen kann.

35

Weiterhin stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bereit, wie zum Beispiel Diabetes insipidus, Enuresis nocturna, Inkontinenz, Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auftreten und/oder zur Verzögerung der Miktion.

5

Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von folgenden Krankheiten zur Verfügung: Hypertonie, pulmonare Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, Koronarer Spasmus, instabile Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), Ischemien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödeme, 10 renaler Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponaträmie, Hypokalämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastritischer Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretende Emesis bei der Chemotherapie, und Reisekrankheit.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von verschiedenen Vasopressin-abhängigen oder Oxytocin-abhängigen Beschwerden, die zentralnervöse Ursachen oder Veränderungen in der HPA-Achse (hypothalamic pituitary adrenal axis) aufweisen, verwendet werden, zum Beispiel bei affektiven Störungen, wie depressiven Störungen und bipolaren Störungen. Dazu gehören zum Beispiel 20 dythyme Störungen, Phobien, posttraumatische Belastungsstörungen, generelle Angststörungen, Panikstörungen, saisonale Depressionen und Schlafstörungen. Zu den mit den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen, die mit Veränderungen der HPA-Achse einhergehen, zählen auch die mit einem Drogenentzug, 25 insbesondere einem Entzug opioider Drogen oder Kokain verbundenen Störungen, einschließlich der erhöhten Rückfallneigung ehemals abhängiger Individuen.

Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung bei Angststörungen und stressabhängigen Angststörungen eingesetzt werden, wie zum Beispiel 30 generalisierten Angststörungen, Phobien, posttraumatischen Angststörungen, panischen Angststörungen, obsessiv-zwanghaften Angststörungen, akuten stressabhängigen Angststörungen und Sozialphobie. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Gedächtnisleistungsstörungen, Morbus Alzheimer, Psychosen, psychotischen Störungen, Schlafstörungen und/oder dem Cushing Syndrom eingesetzt werden. 35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von psychotischen Erkrankungen/Störungen wie Schizophrenie.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von vasomotorischen Störungen (Vasomotorische Symptome VMS) wie Hitzewallungen oder Nachtschweiß, und somit auch zur Prophylaxe der damit verbundenen Folgestörungen wie Schlafmangel und daraus resultierende Erkrankungen bzw. Störungen.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine wirksame Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und geeignete Arzneiträger enthalten.

15 Diese Arzneiträger werden entsprechend der pharmazeutischen Form und der gewünschten Applikationsart gewählt.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder gegebenenfalls geeignete Salze dieser Verbindungen können zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur oralen, sublingualen, subkutanen, intramuskulären, intravenösen, topischen, intratrachealen, intranasalen, transdermalen oder rektalen Verabreichung verwendet werden und Tieren oder Menschen in einheitlichen Verabreichungsformen, gemischt mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägern, zur Prophylaxe oder Behandlung der obigen Störungen oder Krankheiten verabreicht werden.

25 Die geeigneten einheitlichen Verabreichungsformen beinhalten Formen zur oralen Verabreichung, wie Tabletten, Gelatinekapseln, Pulver, Körnchen und Lösungen oder Suspensionen zur oralen Einnahme, Formen zur sublingualen, bukkalen, intratrachealen oder intranasealen Verabreichung, Aerosole, Implantate, Formen  
30 der subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Verabreichung und Formen der rektalen Verabreichung.

35 Zur topischen Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Cremes, Salben oder Lotionen verwendet werden.

Um den gewünschten prophylaktischen oder therapeutischen Effekt zu erzielen,

kann die Dosis des aktiven Grundbestandteils zwischen 0.01 und 50 mg pro kg Körpergewicht und pro Tag variieren.

5 Jede Einheitsdosis kann 0.05 bis 5000 mg, vorzugsweise 1 bis 1000 mg, des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger enthalten. Diese Einheitsdosis kann 1- bis 5-mal am Tag verabreicht werden, so dass eine tägliche Dosis von 0.5 bis 25000 mg, vorzugsweise 1 bis 5000 mg, verabreicht wird.

10 Falls eine feste Zusammensetzung in Form von Tabletten zubereitet wird, wird der Hauptbestandteil mit einem pharmazeutischen Träger, wie Gelatine, Stärke, Laktose, Magnesiumstearat, Talk, Siliziumdioxid oder ähnlichem, gemischt.

15 Die Tabletten können mit Saccharose, einem Cellulosederivat oder einer anderen geeigneten Substanz beschichtet werden oder anders behandelt werden, um eine anhaltende oder verzögerte Aktivität aufzuweisen und um eine vorbestimmte Menge des aktiven Grundbestandteils kontinuierlich freizugeben.

20 Eine Zubereitung in Form von Gelatinekapseln wird durch Mischen des aktiven Bestandteils mit einem Streckmittel und Aufnehmen der resultierenden Mischung in weiche oder harte Gelatinekapseln erhalten.

25 Eine Zubereitung in Form eines Sirups oder Elixirs oder zur Verabreichung in Form von Tropfen kann aktive Bestandteile zusammen mit einem Süßstoff, der vorzugsweise kalorienfrei ist, Methylparaben oder Propylparaben als Antiseptika, einen Aromastoff und einen geeigneten Farbstoff enthalten.

30 Die wasser-dispersiblen Pulver oder Körnchen können die aktiven Bestandteile, gemischt mit Dispergiermitteln, Benetzungsmitteln oder Suspensionsmitteln, wie Polyvinylpyrrolidone, sowie Süßstoffe oder Geschmackskorrigentien, enthalten.

35 Eine rektale Verabreichung wird durch Verwendung von Zäpfchen erreicht, die mit Bindemitteln zubereitet werden, die bei rektaler Temperatur schmelzen, zum Beispiel Kakaobutter oder Polyethylenglykole. Eine parenterale Verabreichung wird bewirkt unter Verwendung von wässrigen Suspensionen, isotonischen Salzlösungen oder sterilen und injizierbaren Lösungen, die pharmakologisch verträgliche

Dispergiermittel und/oder Benetzungsmittel, zum Beispiel Propylenglykol oder Polyethylenglykol, enthalten.

Der aktive Grundbestandteil kann auch als Mikrokapseln oder Zentrosome, falls  
5 geeignet mit einem oder mehreren Trägern oder Additiven, formuliert werden.

Zusätzlich zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeutisch verträglichen Salzen können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen andere aktive Grundbestandteile enthalten, die zur Behandlung der oben angegebenen Störungen oder Krankheiten nützlich sein können.  
10

Die vorliegende Erfindung betrifft somit weiterhin pharmazeutische Zusammensetzungen, in denen mehrere aktive Grundbestandteile zusammen anwesend sind, wobei mindestens einer von diesen eine erfindungsgemäße Verbindung ist.  
15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Antagonisten der sogenannten Rezeptoren der Vasopressin-Oxytocin-Familie dar. Derartige Verbindungen kann man in geeigneten Tests, die die Affinität zu einem Rezeptor feststellen, untersuchen, wobei die Affinitätskonstante  $K_i$  ein Maß für die Potenz der Verbindungen darstellt und ein kleinerer Wert eine größere Potenz darstellt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden zum Beispiel auf ihre Rezeptoraffinität im folgenden Vasopressin-Rezeptor-Subtyp V1b-Rezeptor auf ihre Affinität geprüft.  
20

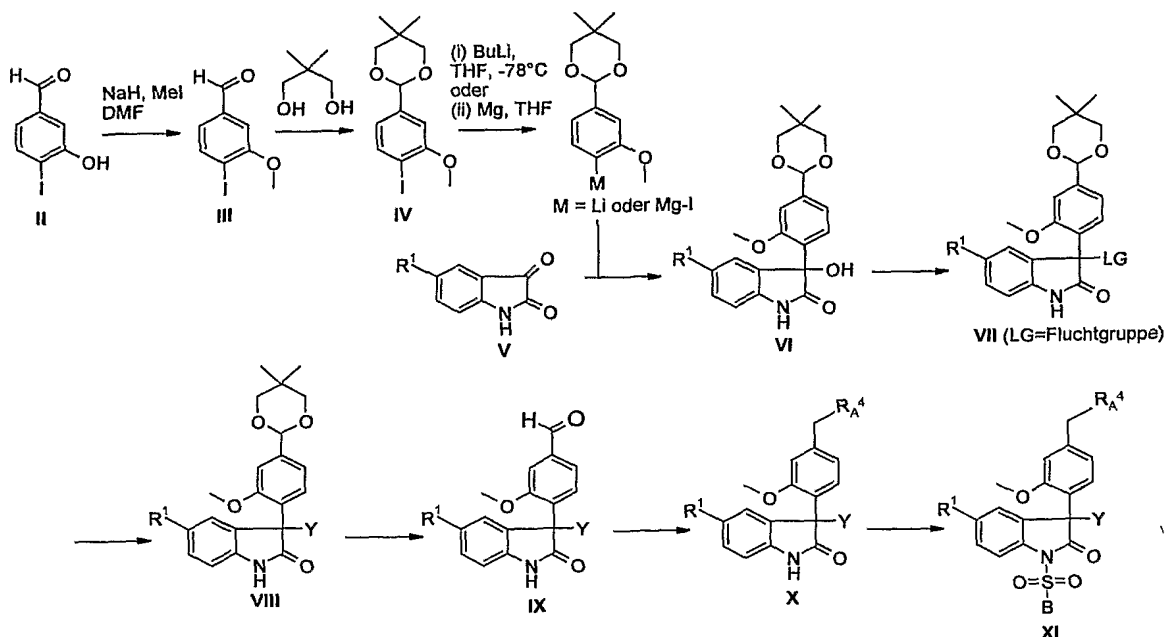
## 25 HERSTELLUNG DER ERFINDUNGSGEMÄSSEN VERBINDUNGEN

Im folgenden werden beispielhafte Synthesewege zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen beschrieben.

30 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Oxindole kann beispielsweise auf dem in Syntheschema 1 skizzierten Weg erfolgen. Im Syntheschemata 1 besitzen die Variablen die gleichen Bedeutungen wie in der allgemeinen Formel (I)

SYNTHESESCHHEMA 1 ( $R_A^{11} = \text{OCH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$ )

45

Me = CH<sub>3</sub>; Bu = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

- Verbindungen, in denen eine Aminogruppe R<sub>A</sub><sup>4</sup> über eine Methylengruppe an den
- 5 Ring A gebunden ist, können in der in Syntheschema 1 gezeigten Weise synthetisiert werden. Die 3-Hydroxy-oxindole VI können durch Addition von Lithiumorganischen oder Grignard-Verbindungen an die 3-Ketogruppe der substituierten Isatine V in einem etherischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran (THF), hergestellt werden. Zum Beispiel (R<sub>A</sub><sup>11</sup> = OCH<sub>3</sub>) lässt sich die Lithium-
- 10 Spezies aus der Iod-aryl-Verbindung IV durch Behandlung mit Organolithium-Reagenzien, wie z.B. *n*-Butyllithium, in THF bei tiefen Temperaturen erhalten. Alternativ kann aus IV die entsprechende Grignard-Verbindung durch Behandlung mit Magnesium in einem etherischen Lösungsmittel, wie z.B. THF, hergestellt werden. Das cyclische Acetal IV kann in zwei Stufen (Methylierung des Phenol-Sauerstoffs
- 15 gefolgt von Schützung des Aldehyds als Acetal) aus kommerziell verfügbarem 3-Hydroxy-4-iodobenzaldehyd (II) hergestellt werden. In analoger Weise lässt sich aus käuflichem 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd der isomere Baustein (geschützte Aldehyd-Funktion *para* zur Methoxygruppe) gewinnen. Für die Synthese der Verbindungen mit R<sub>A</sub><sup>11</sup> = H kann man käufliche Grignard-Verbindungen, z.B. (3-(1-Pyrrolidinylmethyl)phenyl)magnesiumbromid oder (4-(1-Pyrrolidinylmethyl)phenyl)magnesiumbromid mit den Isatinen V umsetzen.
- 20

Für den Fall, dass A ein aromatischer Heterocyclus ist, können metallierte Hetero-

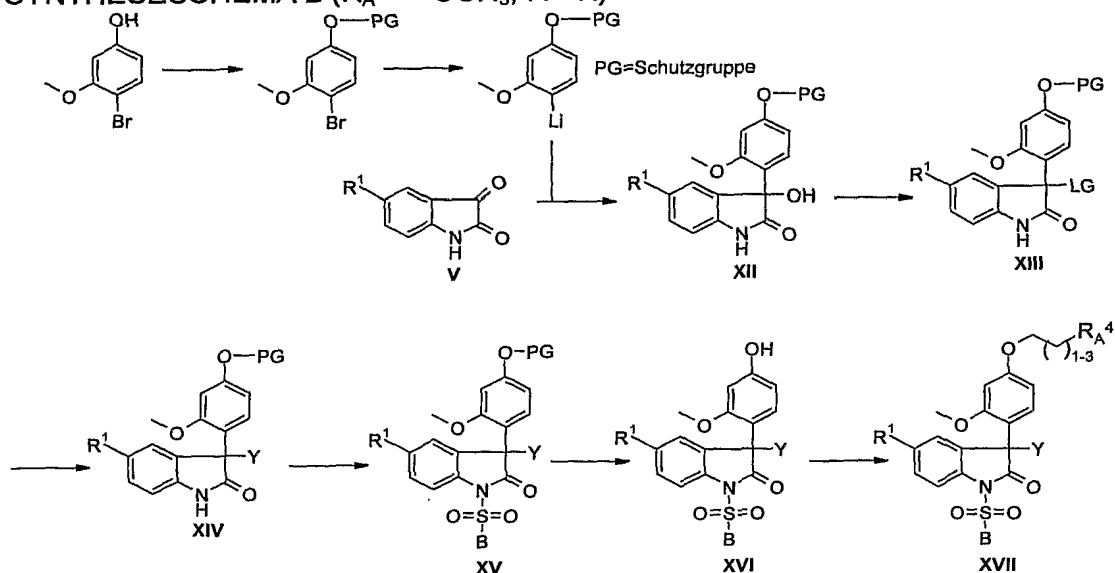
aromaten, die eine geschützte Formylgruppe tragen, in analoger Weise (Schützen der Formyl-Funktion als cyclisches Acetal gefolgt von Lithium-Halogen-Austausch bzw. Insertion von Magnesium in die Heteroaryl-Halogen-Bindung) hergestellt werden, z.B. aus kommerziell verfügbarem 2-Brom-4-formyl-3-methoxypyridin, 6-Brom-2-formylpyridin, 5-Brom-3-formylpyridin, 2-Brom-4-formylpyridin, 2-Brom-5-formylpyridin, 4-Brom-2-formylthiophen, 3-Brom-2-formylthiophen, 5-Brom-2-formylthiophen oder 3-Brom-4-formylthiophen.

Die 3-Hydroxy-oxindole VI können in die Verbindungen VII, welche eine Fluchtgruppe LG in 3-Stellung tragen, überführt werden, wobei die Fluchtgruppe LG übliche Abgangsgruppen, wie zum Beispiel Halogenide, Mesylat oder Tosylat, sein können. So kann zum Beispiel (LG = Chlor) das Zwischenprodukt VII durch Behandlung des Alkohols VI mit Thionylchlorid in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Pyridin, in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dichlormethan, hergestellt werden. Die Verbindungen VII werden anschließend in Gegenwart einer Base, wie z.B. *N,N*-Diisopropylethylamin, mit primären oder sekundären Aminen Y-H, wie zum Beispiel (S)-Pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid (H-Pro-NMe<sub>2</sub>), (2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid (H-Hyp-NMe<sub>2</sub>) oder (S)-*N,N*-Dimethyl-2-methylamino-propionamid (H-MeAla-NMe<sub>2</sub>), in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dichlormethan, zu den entsprechenden 3-Aminooxindolen VIII umgesetzt. Nach Spaltung der Acetal-Schutzgruppe, z.B. durch Behandlung mit wässriger Salzsäure in Aceton, kann der erhaltene Aldehyd IX mit primären oder sekundären Aminen in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. Natriumcyanoborhydrid oder Festphasen-gebundenem Triacetoxyborhydrid, in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel THF, zu den Aminen X umgesetzt werden (Reduktive Aminierung: J. March, Advanced Organic Chemistry, 1992, 4th edition., Wiley, New York, p. 411; 898). Die Sulfonylierung des Oxindol-Stickstoffs kann durch Behandlung von X mit Sulfonsäurechloriden B-SO<sub>2</sub>Cl nach Deprotonierung mit einer starken Base, wie zum Beispiel Kalium-*tert*-butylat oder Natriumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel *N,N*-Dimethylformamid (DMF) oder THF, erfolgen.

Die Cyanogruppe als Rest R<sup>1</sup> kann ausgehend von den entsprechenden Verbindungen mit R<sup>1</sup> = Iod eingeführt werden, zum Beispiel durch Erhitzen von Verbindung X oder XI (mit R<sup>1</sup> = I) mit Zinkcyanid in DMF in Gegenwart von katalytischen Mengen Palladium-tetrakis-(triphenylphosphin) oder durch Erhitzen mit Kaliumcyanid und katalytischen Mengen Palladium-tetrakis-(triphenylphosphin) in THF (J.

Med. Chem. 1996, 39, 5072-5082).

SYNTHESESCHEMA 2 ( $R_A^{11} = \text{OCH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$ )



- 5 In der in Syntheseschema 2 gezeigten Weise können Verbindungen synthetisiert werden, in denen eine Aminogruppe  $R_A^4$  über eine O-Alkylen-Gruppe an den Ring A gebunden ist. Die 3-Hydroxy-oxindole XII können durch Addition von Lithiumorganischen oder Grignard-Verbindungen an die 3-Ketogruppe der substituierten Isatine V hergestellt werden. Zum Beispiel ( $R_A^{11} = \text{OCH}_3$ ) lässt sich aus 4-Brom-3-methoxyphenol nach Schützung der phenolischen Sauerstoff-Funktion mit einer
- 10 geeigneten Schutzgruppe PG, wie z.B. Triisopropylsilyl, durch Behandlung mit Organolithium-Reagenzien, wie z.B. n-Butyllithium, in einem etherischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel THF, bei tiefen Temperaturen die entsprechende Lithium-Spezies erhalten. Einführung der Fluchtgruppe LG, Substitution der Fluchtgruppe
- 15 LG mit Aminen Y-H und Sulfonylierung des Oxindol-Stickstoffes erfolgte wie zuvor (Syntheseschema 1) beschrieben und lieferte die geschützte Verbindung XV. Nach Entfernung der Schutzgruppe PG, im Falle von PG = Triisopropylsilyl zum Beispiel mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF, kann die phenolische Sauerstofffunktion mit Alkylhalogeniden, die substituierte Aminogruppen  $R_A^4$  enthalten, alkyliert werden,
- 20 z.B. durch Erhitzen des Phenols XVI mit dem Alkylierungsmittel  $R_A^4-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{-Alkyl})\text{-Cl}$  in DMF in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat in der Mikrowelle.

Die Erfindung ist nachstehend anhand von Beispielen näher erläutert, ohne auf die Beispiele beschränkt zu sein.



## EXPERIMENTELLER TEIL

## BEISPIEL 1

- 5 (S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

A) 2-(4-Iod-3-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-[1,3]dioxan

10

- Zu einer eisgekühlten Lösung von 3-Hydroxy-4-iodbenzaldehyd (5.00 g, 20.2 mmol) in DMF (20 mL) wurde Natriumhydrid (887 mg, 60% Dispersion in Mineralöl, 22.2 mmol) gegeben und 60 min bei 0°C gerührt. Zu der Lösung des Phenolats wurde Iodmethan (3.15 mL, 22.2 mmol) getropft und das Reaktionsgemisch 4 Std. bei
- 15 Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit Eiswasser sowie gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde die organische Phase bei vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand (6.32 g) wurde in Toluol (150 mL) gelöst und nach Zugabe von Neopentylglycol (2.76 g, 26.5 mmol) und Amberlyst-15 (400 mg) wurde das Reaktionsgemisch am Wasserabscheider 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration
- 20 wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 10-25% Ethylacetat in Dichlormethan). Ausbeute: 6.83 g (77%) eines gelblichen Öls. MS (API-ES, pos)  $m/z = 349 [M+H]^+$

25

B) 5-Chlor-3-[4-(5,5-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-3-hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on

30

- Zu einer Lösung von 2-(4-Iod-3-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-[1,3]dioxan (3.00 g, 8.62 mmol) in THF (100 mL) wurde bei -78°C langsam eine Lösung von n-Butyllithium in Hexan (1.6 M, 5.52 mL, 8.83 mmol) getropft. Nach 15 min wurde eine Lösung des 5-Chlorisatin Natriumsalzes [hergestellt durch Behandlung einer Lösung von 5-Chlorisatin (1.21 g, 6.64 mmol) in THF mit einem Äquivalent Natriumhydrid für eine Std. bei 0°C] zu der Lösung der Organo-Lithiumspezies getropft.
- 35 Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt noch eine weitere Stunde. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit wässriger Am-

moniumchlorid-Lösung versetzt und der Ansatz mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das gewünschte Produkt kristallisiert beim Stehen in der Kälte aus. Ausbeute: 1.42 g (53 %) eines weißen Feststoffs. MS (API-ES, pos)  $m/z = 404 [M+H]^+$

C) (S)-1-{5-Chlor-3-[4-(5,5-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Gemisch von Diastereomeren

10

Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäß Stufe 1B (2.84 g, 7.02 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wurde unter Eiskühlung mit Pyridin (0.68 mL, 8.43 mmol) und Thionylchlorid (0.61 mL, 8.43 mmol) versetzt und 15 min bei 0°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit Wasser gequench und der Ansatz mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu einer Lösung des so erhaltenen 3-Chlor-oxindol-Intermediates in Dichlormethan (20 mL) wurden *N,N*-Diisopropylethylamin (3.32 mL, 19.1 mmol) sowie (S)-Pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid (1.00 g, 7.01 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 18 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Dichlormethan wurde der Ansatz mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 1-5% Methanol in Dichlormethan). Ausbeute: 3.08 g (79 %) eines Gemisches der Diastereomeren. MS (API-ES, pos)  $m/z = 528 [M+H]^+$

15

20

25

D) (S)-1-[5-Chlor-3-(4-formyl-2-methoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Gemisch von Diastereomeren

30

Eine Lösung des Reaktionsproduktes gemäß Stufe 1C (1.00 g, 1.89 mmol) in einem Gemisch aus Aceton (15 mL), Dichlormethan (2 mL) und 2 N wässriger Salzsäure (10 mL) wurde 72 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 45 Min. auf 50°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

35

Ausbeute: 650 mg (78 %) eines weißen Feststoffes. MS (API-ES, pos)  $m/z = 442$   $[M+H]^+$

5 E) (S)-1-[5-Chlor-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, linksdrehendes Diastereomer

10 Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäß Stufe 1D (650 mg, 1.47 mmol) in THF (5 mL) wurde mit Pyrrolidin (0.15 mL, 1.77 mmol) sowie MP-Triacetoxyborohydrid-Harz (Argonaut, 2.04 g,  $f = 1.8$  mmol/g, 3.68 mmol) versetzt und 16 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Festphasen-Reagenz wurde abfiltriert, mit THF gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 5-25% Methanol in Dichlormethan). Ausbeute: 156 mg (21 %) des früher eluierenden linksdrehenden Diastereomers, MS (API-ES, pos)  $m/z = 497$   $[M+H]^+$ ,  $[\alpha]_D -124$  ( $c$  0.1,  $CHCl_3$ , 15 20°C); 87 mg des später eluierenden Diastereomers, MS (API-ES, pos)  $m/z = 497$   $[M+H]^+$ .

20 F) (S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz (Beispiel 1)

25 Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäß Stufe 1E (30 mg des früher eluierenden linksdrehenden Diastereomers, 0.06 mmol) in DMF (2 mL) wurde bei 0°C mit Natriumhydrid (3 mg, 60 % Dispersion in Mineralöl, 0.08 mmol) versetzt. Nach 30 Min. wurde 2,4-Dimethoxybenzolsulfonsäurechlorid (15 mg, 0.06 mmol) zu der Reaktionslösung gegeben und weitere 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung des Rückstandes erfolgte durch präparative HPLC (Laufmittel-Gradient 10-100% Acetonitril in Wasser + 0.1% Trifluoressigsäure). 30 Ausbeute: 20 mg (48 %), MS (API-ES, pos)  $m/z = 697$   $[M+H]^+$ .

35 BEISPIEL 2

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

- 5 A) (S)-1-[5-Chlor-3-[4-(5,5-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Gemisch von Diastereomeren

10 Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäß Stufe 1C (1500 mg, 2.84 mmol) in DMF (10 mL) wurde bei 0°C mit Natriumhydrid (136 mg, 60 % Dispersion in Mineralöl, 3.41 mmol) versetzt. Nach 30 Min. wurde 4-Methoxybenzonsulfonsäurechlorid (616 mg, 2.98 mmol) zu der Reaktionslösung gegeben und weitere 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit  
15 Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Chromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel-Gradient 2-10 % CH<sub>3</sub>OH in Dichlormethan) ergaben 1.71 g (86 %) des gewünschten Produktes als Diastereomerengemisch. MS (API-ES, pos) m/z = 698 [M+H]<sup>+</sup>.

20

B) (S)-1-[5-Chlor-3-(4-formyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, linksdrehendes Diastereomer

- 25 Eine Lösung des Reaktionsproduktes gemäß Stufe 2A (1.71 g, 2.45 mmol) in einem Gemisch aus Aceton (25 mL) und 2 N wässriger Salzsäure (20 mL) wurde 18 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische  
30 Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 10-20% Ethylacetat in Dichlormethan). Ausbeute: 634 mg (42 %) des linksdrehenden Diastereomers. MS (API-ES, pos) m/z = 612 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> -180 (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>, 20°C)

35

C) (S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

- 5 Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäß Stufe 2B (350 mg, 0.57 mmol) in THF (4 mL) wurde mit Pyrrolidin (0.06 mL, 0.7 mmol) sowie MP-Triacetoxyborohydrid-Harz (Argonaut, 560 mg,  $f = 2.6$  mmol/g, 1.5 mmol) versetzt und 16 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Festphasen-Reagenz wurde abfiltriert, mit THF gewaschen und die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde
- 10 über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 2-10 % Methanol in Dichlormethan). Ausbeute: 289 mg (76 %). MS (API-ES, pos)  $m/z = 667$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 8.10 (d, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.10 (br m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.40 (m, 7H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.45 (m,
- 15 2H).

In zahlreichen Fällen wurden die Produkte der reduktiven Aminierung durch präparative Reversed-Phase HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von 10 % bis 80 % Acetonitril in Wasser, 0.1 % Trifluoressigsäure) und fallen dementsprechend als

20 Trifluoressigsäure Salze an.

Die folgenden Verbindungen 3 bis 16 wurden auf analoge Weise wie für die Beispiele 1 und 2 beschrieben hergestellt (Syntheschema 1). (2S,4R)- 4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid (H-Hyp-NMe<sub>2</sub>) und (S)-N,N-Dimethyl-2-methylamino-propionamid (H-MeAla-NMe<sub>2</sub>) wurden wie in WO05030755 beschrieben hergestellt.

25

#### BEISPIEL 3

- 30 (S)-1-[5-Chlor-1-(4-fluoro-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz
- MS (API-ES, pos)  $m/z = 655$   $[M+H]^+$ .

35

#### BEISPIEL 4

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-chlor-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,  
Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 671 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**BEISPIEL 5**

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,  
Trifluoressigsäure Salz

10

MS (API-ES, pos) m/z = 662 [M+H]<sup>+</sup>.

**BEISPIEL 6**

(2S,4R)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

15

MS (API-ES, pos) m/z = 683 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**BEISPIEL 7**

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(4-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

25

MS (API-ES, pos) m/z = 671 [M+H]<sup>+</sup>.

**BEISPIEL 8**

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

30

MS (API-ES, pos) m/z = 711 [M+H]<sup>+</sup>.

**BEISPIEL 9**

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-4-(4-methyl-

35

piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

MS (API-ES, pos)  $m/z = 726 [M+H]^+$ .

5

## BEISPIEL 10

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

10 MS (API-ES, pos)  $m/z = 713 [M+H]^+$ .

## BEISPIEL 11

(S)-1-[3-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-methoxy-phenyl]-5-chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

15 MS (API-ES, pos)  $m/z = 754 [M+H]^+$ .

## 20 BEISPIEL 12

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(4-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-2-methoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

MS (API-ES, pos)  $m/z = 728 [M+H]^+$ .

25

## BEISPIEL 13

(S)-2-[[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(4-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-methyl-amino]-N,N-dimethyl-propionamide

30

MS (API-ES, pos)  $m/z = 659 [M+H]^+$ .

## BEISPIEL 14

35 (S)-2-[[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-methyl-amino]-N,N-dimethyl-

propionamide

MS (API-ES, pos)  $m/z = 685 [M+H]^+$ .

5 BEISPIEL 15

(S)-2-({5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-methyl-amino)-N,N-dimethyl-propionamide

MS (API-ES, pos)  $m/z = 714 [M+H]^+$ .

10

BEISPIEL 16

(2S,4R)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(3-dimethylaminomethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-

15 carbonsäuredimethylamid

MS (API-ES, pos)  $m/z = 657 [M+H]^+$ .

BEISPIEL 17

20 (S)-1-[5-Chlor-3-(5-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

A) 2-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-[1,3]dioxan

25

3-Brom-4-methoxybenzaldehyd (60.0 g, 279 mmol) wurde in Toluol (600 mL) gelöst und nach Zugabe von Neopentylglycol (32.0 g, 306 mmol) und Amberlyst-15 (3.6 g) wurde das Reaktionsgemisch am Wasserabscheider 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert, zweimal mit Wasser gewaschen und danach unter vermindertem Druck eingeengt. Das zurückbleibende Öl wurde mit Heptan versetzt, woraufhin das Produkt ausfällt, welches abfiltriert und mit Heptan gewaschen wurde. Ausbeute: 57.3 g (68 % der Theorie). MS (API-ES, pos)  $m/z = 301, 303 [M+H]^+$

35 B) 5-Chlor-3-[5-(5,5-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-3-hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on



Magnesium-Späne (2.2 g, 89 mmol) wurden in THF (30 mL) vorgelegt und mit einigen Iod-Kristallen angeätzt. Dazu wurde unter Rühren eine Lösung von 2-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-[1,3]dioxan (26.0 g, 86 mmol) in THF (80 mL) gegeben. Nach Anspringen der Reaktion (erkennbar an der Exothermie), wurde die Zutropfgeschwindigkeit so verlangsamt, dass die Reaktionsmischung gerade weiter siedete. Anschließend wurde die Reaktionsmischung noch 20 min nachgerührt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Die so erhaltene Grignard-Lösung wurde zu einer Eis-gekühlten Lösung des 5-Chlorisatin Natriumsalzes [hergestellt durch Behandlung einer Lösung von 5-Chlorisatin (13.1 g, 72 mmol) in THF (400 mL) mit einem Äquivalent Natriumhydrid für eine Std. bei 0°C] gepumpt und dann 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und der Ansatz zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Beim Behandeln des Rückstandes mit Diethylether kristallisiert das gewünschte Produkt aus. Ausbeute: 19.2 g (66 %) eines weissen Feststoffs. MS (API-ES, pos)  $m/z = 386 [M+H-H_2O]^+$

C) (S)-1-{5-Chlor-3-[5-(5,5-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Gemisch von Diastereomeren

Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäß Stufe 17B (1.00 g, 2.5 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde unter Eiskühlung mit Pyridin (0.24 mL, 3.0 mmol) und Thionylchlorid (0.22 mL, 3.0 mmol) versetzt und 15 min bei 0°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit Wasser gequench und der Ansatz mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu einer Lösung des so erhaltenen 3-Chlor-oxindol-Intermediates in Dichlormethan (5 mL) wurden *N,N*-Diisopropylethylamin (1.14 mL, 6.5 mmol) sowie H-Pro-NMe<sub>2</sub> (0.34 g, 2.4 mmol, Bachem) gegeben und das Reaktionsgemisch 18 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingee-

engt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 1-5% MeOH in Dichlormethan). Ausbeute: 0.55 g (44 %) des gewünschten Produktes als Diastereomeregemisch. MS (API-ES, pos)  $m/z = 528 [M+H]^+$ .

- 5 D) (S)-1-[5-Chlor-3-[5-(5,5-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Gemisch von Diastereomeren

Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäß Stufe 17C (200 mg, 0.38 mmol) in  
10 DMF (5 mL) wurde bei 0°C mit Natriumhydrid (18 mg, 60 % Dispersion in Mineralöl, 0.45 mmol) versetzt. Nach 30 Min. wurde 4-Methoxybenzonsulfonsäurechlorid (82 mg, 0.40 mmol) unter Eiskühlung zu der Reaktionslösung gegeben und weitere 45 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde vorsichtig mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte  
15 organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 15-30% Ethylacetat in Dichlormethan). Ausbeute: 150 mg (57 %). MS (API-ES, pos)  $m/z = 698 [M+H]^+$ .

- 20 E) (S)-1-[5-Chlor-3-(5-formyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, linksdrehendes Diastereomer

25 Eine Lösung des Reaktionsproduktes gemäß Stufe 17D (150 mg, 0.22 mmol) in einem Gemisch aus Aceton (3 mL) und 2 N wässriger Salzsäure (3 mL) wurde 18 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische  
30 Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 10-30% Ethylacetat in Dichlormethan). Ausbeute: 63 mg (47 %) des früher eluierenden linksdrehenden Diastereomers. MS (API-ES, pos)  $m/z = 612 [M+H]^+$ .

- 35 F) (S)-1-[5-Chlor-3-(5-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-ethox

y-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

5 Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäß Stufe 17E (50 mg, 0.08 mmol) in THF (1 mL) wurde mit einer 2M Lösung von Dimethylamin in THF (0.05 mL, 0.1 mmol) sowie MP-Triacetoxyborohydrid-Harz (Argonaut, 89 mg,  $f = 2.3$  mmol/g, 0.20 mmol) versetzt und 16 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Festphasen-Reagenz wurde abfiltriert, mit THF gewaschen und die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative Reversed-Phase HPLC gerei-  
10 nigt (Laufmittel: Gradient von 10 % bis 80 % Acetonitril in Wasser, 0.1 % Trifluoressigsäure). Ausbeute: 37 mg (61 %); MS (API-ES, pos)  $m/z = 641$   $[M+H]^+$ .

Die folgenden Beispiele 18 bis 33 wurden in analoger Weise wie für Beispiel 17 beschrieben hergestellt (siehe Syntheschema 1):

15

**BEISPIEL 18**

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

20 MS (API-ES, pos)  $m/z = 667$   $[M+H]^+$ .

**BEISPIEL 19**

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

25

MS (API-ES, pos)  $m/z = 681$   $[M+H]^+$ .

**BEISPIEL 20**

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 696$   $[M+H]^+$ .

35

## BEISPIEL 21

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

5 MS (API-ES, pos) m/z = 683 [M+H]<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 22

(S)-1-[5-Chlor-3-(5-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 698 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 BEISPIEL 23

(S)-1-[5-Chlor-3-(5-[(3-dimethylamino-propyl)-methyl-amino]-methyl)-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 712 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## BEISPIEL 24

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(5-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-

25 carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 671 [M+H]<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 25

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 697 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## BEISPIEL 26

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid Trifluoressigsäure Salz  
MS (API-ES, pos) m/z = 711 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## BEISPIEL 27

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz  
MS (API-ES, pos) m/z = 726 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## BEISPIEL 28

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz  
MS (API-ES, pos) m/z = 713 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## BEISPIEL 29

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(5-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-2-methoxy-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz  
MS (API-ES, pos) m/z = 728 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## BEISPIEL 30

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(5-[(3-dimethylamino-propyl)-methyl-amino]-methyl)-2-methoxy-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz  
MS (API-ES, pos) m/z = 742 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## BEISPIEL 31

(S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

MS (API-ES, pos)  $m/z = 715 [M+H]^+$ .

5

#### BEISPIEL 32

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-

10 carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 685 [M+H]^+$ .

#### BEISPIEL 33

15 (S)-1-[5-Chlor-1-(2,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 715 [M+H]^+$ .

#### 20 BEISPIEL 34

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

#### 25 A) (4-Brom-3-methoxy-phenoxy)-triisopropyl-silan

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (1.08 g, 60% Dispersion in Mineralöl, 27 mmol) in THF (100 mL) wurde unter Eiskühlung innerhalb von 10 min eine Lösung von 4-Brom-3-methoxyphenol (5.00 g, 24.6 mmol, Chontech) in THF (50 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0°C und anschliessend 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Phenolat-Lösung wurde Triisopropylsilylchlorid getropft und das Reaktionsgemisch 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde unter Eiskühlung mit Wasser versetzt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Chromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: 2-10% Gradient

30

35

von Ethylacetat in Dichlormethan) ergaben 8.67 g (98 %) des gewünschten Produktes.

5 B) 5-Chlor-3-hydroxy-3-(2-methoxy-4-triisopropylsilanyloxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-on

Zu einer Lösung von (4-Brom-3-methoxy-phenoxy)-triisopropyl-silan (8.67 g, 24.1 mmol) in THF (100 mL) wurde bei  $-15^{\circ}\text{C}$  langsam eine Lösung von n-Butyllithium in Hexan (1.6 M, 19.6 mL, 31.4 mmol) getropft. Nach 15 min wurde eine Lösung des  
10 5-Chlorisatin Natriumsalzes [hergestellt durch Behandlung einer Lösung von 5-Chlorisatin (3.65 g, 20.1 mmol) in THF mit einem Äquivalent Natriumhydrid für eine Std. bei  $0^{\circ}\text{C}$ ] zu der Lösung der Organo-Lithiumspezies getropft. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt noch eine weitere Stunde. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit wässriger Ammoniumchlorid-  
15 Lösung versetzt und der Ansatz mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Chromatographische Reinigung über Kieselgel (Laufmittel 10-30% Gradient von Ethylacetat in Dichlormethan) ergaben 3.8 g (41 %) des gewünschten Additionsproduktes.

20

C) (S)-1-[5-Chlor-3-(2-methoxy-4-triisopropylsilanyloxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, linksdrehendes Diastereomer

25 Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäß Stufe 34B (2.50 g, 5.4 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wurde unter Eiskühlung mit Pyridin (0.53 mL, 6.5 mmol) und Thionylchlorid (0.47 mL, 6.5 mmol) versetzt und 15 min bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren mit Wasser gequench und der Ansatz mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter  
30 Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu einer Lösung des so erhaltenen 3-Chlor-oxindol-Intermediates in Dichlormethan (10 mL) wurden N,N-Diisopropylethylamin (3.0 mL, 17.0 mmol) sowie (S)-Pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid (0.89 g, 6.2 mmol, Bachem) gegeben und das Reaktionsgemisch 18 Std. bei Raumtemperatur gerührt.  
35 Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalz-

lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 20-50% Ethylacetat in Dichlormethan). Ausbeute: 0.83 g (22 %) des früher eluierenden linksdrehenden Diastereomers. MS (API-ES, pos)  $m/z$  = 586  $[M+H]^+$ ;  $[\alpha]_D -150$  (c 0.1,  $CHCl_3$ , 20°C)

D) (S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-triisopropylsilanyloxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

10

Eine Lösung des Reaktionsprodukts gemäß Stufe 34C (160 mg, 0.27 mmol) in DMF (2 mL) wurde bei 0°C mit Natriumhydrid (13 mg, 60 % Dispersion in Mineralöl, 0.33 mmol) versetzt. Nach 30 Min. wurde 4-Cyanobenzensulfonsäurechlorid (66 mg, 0.33 mmol) unter Eiskühlung zu der Reaktionslösung gegeben und weitere 45 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde vorsichtig mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 40-100 % Ethylacetat in Dichlormethan). Ausbeute: 148 mg (72 %).

20

E) (S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(4-hydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

25

Zu einer Lösung des Reaktionsproduktes gemäß Stufe 34D (574 mg, 0.76 mmol) in THF (10 mL) wurde bei 0°C eine Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in THF (1.0 M, 10 mL, 10 mmol) gegeben. Nach 30 min wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel-Gradient 70-100 % Ethylacetat in Dichlormethan). Ausbeute: 376 mg (83 %). MS (API-ES, pos)  $m/z$  = 595  $[M+H]^+$ .

30



F) (S)-1-{5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

- 5 Das Reaktionsprodukt gemäß Stufe 34E (35 mg, 0.06 mmol) wurde zusammen mit 1-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid (19 mg, 0.12 mmol) und fein gepulvertem Kaliumcarbonat (24 mg, 0.18 mmol) in DMF (0.5 mL) in der Mikrowelle (100°C, 150 W) erhitzt. Nach Filtration wurde das Filtrat eingeeengt und durch präparative Reversed-Phase HPLC gereinigt. Ausbeute: 13 mg; MS (API-ES, pos)  $m/z = 692 [M+H]^+$ .
- 10 Die folgenden Beispiele 35 bis 39 wurden in analoger Weise wie für Beispiel 34 beschrieben hergestellt (siehe Syntheschema 2):

#### BEISPIEL 35

- 15 (S)-1-{5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-2-methoxy-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz  
MS (API-ES, pos)  $m/z = 666 [M+H]^+$ .

#### BEISPIEL 36

- 20 (S)-1-{5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-4-(2-morpholin-4-ylethoxy)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz  
MS (API-ES, pos)  $m/z = 708 [M+H]^+$ .

#### 25 BEISPIEL 37

- (S)-1-{5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz  
MS (API-ES, pos)  $m/z = 720 [M+H]^+$ .

30

#### BEISPIEL 38

- (S)-1-{5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-2-methoxy-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz  
35 MS (API-ES, pos)  $m/z = 680 [M+H]^+$ .

## BEISPIEL 39

(S)-1-(5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-{2-methoxy-4-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)-pyrrolidin-2- carbonsäuredimethylamid

- 5 MS (API-ES, pos)  $m/z = 735 [M+H]^+$ .

Weiterhin können die nachstehend genannten Beispiele 40 bis 68 in analoger Weise gemäß Syntheschema 1 hergestellt werden.

## 10 BEISPIEL 40

(S)-1-[5-Chlor-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 41

- 15 (S)-1-[5-Chlor-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-1-(5-methyl-pyridin-2-sulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2- carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 42

- 20 (S)-1-[5-Chlor-1-(5-chlor-pyridin-2-sulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2- carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 43

- 25 (S)-1-[5-Chlor-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-1-(thiophen-2-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2- carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 44

- (S)-1-[5-Chlor-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-1-(thiophen-3-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2- carbonsäuredimethylamid

## 30 BEISPIEL 45

(S)-1-[5-Chlor-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-1-(chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2- carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 46

(2S,4R)-1-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

5 BEISPIEL 47

(2S,4R)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-fluoro-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

10 BEISPIEL 48

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-piperidin-2-carbonsäuredimethylamid

BEISPIEL 49

15 (S)-2-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylamino]-N,N-dimethyl-propionamid

BEISPIEL 50

20 (S)-1-[5-Cyano-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

BEISPIEL 51

25 (S)-1-[5-Cyano-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-1-(5-methyl-pyridin-2-sulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

BEISPIEL 52

30 (S)-1-[5-Cyano-1-(5-chlor-pyridin-2-sulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

BEISPIEL 53

(S)-1-[5-Cyano-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-1-(thiophen-2-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

35 BEISPIEL 54

(S)-1-[(5-Cyano-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-1-(thiophen-3-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 55

- 5 (S)-1-[5-Cyano-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-1-(chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 56

- 10 (S)-1-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 57

- 15 (2S,4R)-1-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 58

- 20 (2S,4R)-1-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-fluoro-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 59

- 25 (S)-1-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-piperidin-2-carbonsäuredimethylamid

## BEISPIEL 60

- (S)-2-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylamino]-N,N-dimethyl-propionamid

## 30 BEISPIEL 61

- (S)-1-[5-Cyano-3-(5-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

## 35 BEISPIEL 62

- (S)-1-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-

phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

BEISPIEL 63

(S)-1-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

BEISPIEL 64

(S)-1-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

BEISPIEL 65

(S)-1-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

BEISPIEL 66

(S)-1-[5-Cyano-3-(5-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

BEISPIEL 67

(S)-1-[5-Cyano-3-(5-[(3-dimethylamino-propyl)-methyl-amino]-methyl)-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

BEISPIEL 68

(S)-1-[5-Cyano-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

Weiterhin können die folgenden Beispiele 69 bis 102 in analoger Weise wie für die Beispiele 2 und 17 beschrieben hergestellt werden (Syntheschema 1):

BEISPIEL 69

(S)-1-{5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz  
MS (API-ES, pos) m/z = 696 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## BEISPIEL 70

(S)-1-[5-Chlor-3-(4-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

10 MS (API-ES, pos) m/z = 641 [M+H]<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 71

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,

15 Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 683 [M+H]<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 72

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(4-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,

20 Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 636 [M+H]<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 73

(S)-1-[5-Chlor-3-(4-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-fluor-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-

carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 629 [M+H]<sup>+</sup>.

25 BEISPIEL 74

(S)-1-{5-Chlor-1-(4-fluor-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-

carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 684 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## BEISPIEL 75

(S)-1-[3-(4-Aminomethyl-2-methoxy-phenyl)-5-chlor-1-(4-fluor-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 602 [M+H]^+$ .

5

BEISPIEL 76

(S)-1-[3-(4-Aminomethyl-2-methoxy-phenyl)-5-chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

10 MS (API-ES, pos)  $m/z = 609 [M+H]^+$ .

BEISPIEL 77

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-fluor-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,

15 Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 671 [M+H]^+$ .

BEISPIEL 78

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-fluor-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-piperazin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,

20 Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 670 [M+H]^+$ .

BEISPIEL 79

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-piperazin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,

25 Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 682 [M+H]^+$ .

30 BEISPIEL 80

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carboxylic acid dimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 691 [M+H]^+$ .

35

BEISPIEL 81

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,  
Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 678 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**BEISPIEL 82**

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-piperazin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,  
Trifluoressigsäure Salz

10 MS (API-ES, pos) m/z = 677 [M+H]<sup>+</sup>.

**BEISPIEL 83**

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-

15 2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 681 [M+H]<sup>+</sup>.

**BEISPIEL 84**

20 (S)-1-[5-Chlor-3-{4-[(ethyl-methyl-amino)-methyl]-2-methoxy-phenyl}-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 655 [M+H]<sup>+</sup>.

**BEISPIEL 85**

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-propylaminomethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,  
Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos) m/z = 655 [M+H]<sup>+</sup>.

30

**BEISPIEL 86**

(S)-1-[5-Chlor-3-(4-diethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

35 MS (API-ES, pos) m/z = 669 [M+H]<sup>+</sup>.



## BEISPIEL 87

(S)-1-[3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-2-methoxy-phenyl)-5-chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

5 MS (API-ES, pos)  $m/z = 653 [M+H]^+$ .

## BEISPIEL 88

(S)-1-[5-Chlor-3-{4-[(isopropyl-methyl-amino)-methyl]-2-methoxy-phenyl}-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-

10 carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 669 [M+H]^+$ .

## BEISPIEL 89

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-methyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-

15 carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 685 [M+H]^+$ .

## BEISPIEL 90

(S)-1-[3-(4-Dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

20 MS (API-ES, pos)  $m/z = 607 [M+H]^+$ .

## 25 BEISPIEL 91

(S)-1-[1-(4-Methoxy-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-

2-carbonsäuredimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 633 [M+H]^+$ .

30

## BEISPIEL 92

(S)-1-{1-(4-Methoxy-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-carboxylic acid dimethylamid, Trifluoressigsäure Salz

35 MS (API-ES, pos)  $m/z = 662 [M+H]^+$ .

## BEISPIEL 93

(S)-1-[5-Chlor-3-(4-ethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

5 MS (API-ES, pos) m/z = 641 [M+H]<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 94

(S)-1-[5-Chlor-3-[4-(isopropylamino-methyl)-2-methoxy-phenyl]-1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

10 MS (API-ES, pos) m/z = 655 [M+H]<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 95

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(5-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

15 MS (API-ES, pos) m/z = 636 [M+H]<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 96

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid

20 MS (API-ES, pos) m/z = 662 [M+H]<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 97

(S)-1-{5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-[2-methoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl}-pyrrolidin-2-carboxylic acid dimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

25 MS (API-ES, pos) m/z = 691 [M+H]<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 98

(S)-1-[5-Chlor-3-(5-dimethylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-1-(4-fluor-benzensulfonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid , Trifluoressigsäure Salz

30 MS (API-ES, pos) m/z = 629 [M+H]<sup>+</sup>.

35 BEISPIEL 99

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-4-piperazin-1-ylmethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,  
Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 677 [M+H]^+$ .

5

#### BEISPIEL 100

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-propylaminomethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,  
Trifluoressigsäure Salz

10 MS (API-ES, pos)  $m/z = 650 [M+H]^+$ .

#### BEISPIEL 101

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(5-isopropylaminomethyl-2-methoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,

15 Trifluoressigsäure Salz

MS (API-ES, pos)  $m/z = 650 [M+H]^+$ .

#### BEISPIEL 102

(S)-1-[5-Chlor-1-(4-cyano-benzensulfonyl)-3-(2-methoxy-5-methylaminomethyl-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin-2-carbonsäuredimethylamid ,  
Trifluoressigsäure Salz

20 MS (API-ES, pos)  $m/z = 622 [M+H]^+$ .

### 25 Methoden zur Bestimmung der biologischen Aktivität

#### Vasopressin V1b Rezeptorbindungstest:

##### Substanzen:

30 Die Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von  $10^{-2}$  M in DMSO (Dimethylsulfoxid) gelöst und in DMSO auf  $5 \times 10^{-4}$  M bis  $5 \times 10^{-9}$  M weiter verdünnt. Diese DMSO-Vorverdünnungsreihe wurde mit Testpuffer 1:10 verdünnt. Im Testansatz wurde die Substanzkonzentration nochmals 1:5 verdünnt (2% DMSO im Ansatz).

### 35 Membran Präparation:

CHO-K1 Zellen mit stabil exprimiertem humanem Vasopressin V1b Rezeptor (Klon

3H2) wurden abgeerntet und in 50 mM Tris-HCl und in Gegenwart von Proteaseinhibitoren (Roche complete Mini # 1836170) mit einem Polytron Homogenizer auf mittlerer Stellung 2x10 Sekunden homogenisiert und anschließend 1h bei 40.000 x g abzentrifugiert. Das Membranpellet wurde nochmals wie beschrieben homogenisiert und zentrifugiert und anschließend in 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen, homogenisiert und in Aliquots eingefroren bei -190°C in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

#### **Bindungstest:**

Der Bindungstest wurde in Anlehnung an die Methode von Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)) durchgeführt. Inkubationspuffer war: 50 mM Tris, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1% BSA, pH 7.4.

Im Testansatz (250 µl) wurden Membranen (50 µg/ml Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V1b Rezeptoren (Zelllinie hV1b\_3H2\_CHO) mit 1,5 nM <sup>3</sup>H-AVP (8-Arg-Vasopressin, PerkinElmer #18479) in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1% BSA, pH 7.4) (totale Binding) oder zusätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 1 µM AVP (Bachem # H1780) bestimmt. Alle Bestimmungen wurden als Dreifachbestimmungen durchgeführt. Nach Inkubation (60 Minuten bei Raumtemperatur) wurde der freie Radioligand mittels Vakuumfiltration (Skatron cell harvester 7000) über Wathman GF/B Glasfaserfiltermatten abfiltriert und die Filter in Szintillationsgefäße überführt. Die Flüssigszintillationsmessung erfolgte in einem Tricarb-Gerät Model 2000 oder 2200CA (Packard). Die Umrechnung der gemessenen cpm in dpm wurde mit Hilfe einer Standardquenchreihe durchgeführt.

#### **Auswertung:**

Die Bindungsparameter wurden durch nichtlineare Regression in SAS berechnet. Die Algorithmen des Programms arbeiten analog zum LIGAND Auswerteprogramm (Munson PJ und Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). Der K<sub>d</sub>-Wert von <sup>3</sup>H-AVP zu den rekombinanten hV2-Rezeptoren beträgt 0,4 nM und wurde zur Bestimmung des K<sub>i</sub>-Wertes herangezogen.

**Vasopressin V1a Rezeptorbindungstest:**

**Substanzen:**

Die Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von  $10^{-2}$  M in DMSO gelöst. Die weitere Verdünnung dieser DMSO-Lösungen erfolgte in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.1 % BSA, pH 7,4).

5

**Membran Präparation:**

CHO-K1 Zellen mit stabil exprimiertem humanem Vasopressin V1a Rezeptor (Klon 5) wurden abgeerntet und in 50 mM Tris-HCl und in Gegenwart von Proteaseinhibitoren (Roche complete Mini # 1836170) mit einem Polytron Homogenizer auf mittlerer Stellung 2x10 Sekunden homogenisiert und anschließend 1h bei 40.000 x g abzentrifugiert. Das Membranpellet wurde nochmals wie beschrieben homogenisiert und zentrifugiert und anschließend in 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen, homogenisiert und in Aliquots eingefroren bei  $-190^\circ\text{C}$  in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

15

**Bindungstest:**

Der Bindungstest wurde in Anlehnung an die Methode von Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)) durchgeführt.

Inkubationspuffer war: 50 mM Tris, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.1% BSA, pH 7.4.

Im Testansatz (250  $\mu\text{l}$ ) wurden Membranen (20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V1a Rezeptoren (Zelllinie hV1a\_5\_CHO) mit 0.04 nM  $^{125}\text{I}$ -AVP (8-Arg-Vasopressin, NEX 128) in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.1% BSA, pH 7.4) (totale Binding) oder zusätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 1  $\mu\text{M}$  AVP (Bachem # H1780) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden durchgeführt.

Nach Inkubation (60 Minuten bei Raumtemperatur), wurde der freie Radioligand mittels Vakuumfiltration (Skatron cell harvester 7000) über Wathman GF/B Glasfaserfiltermatten abfiltriert und die Filter in Szintillationsgefäße überführt. Die Flüssigszintillationsmessung erfolgte in einem Tricarb-Gerät Model 2000 oder 2200CA (Packard). Die Umrechnung der gemessenen cpm in dpm wurde mit Hilfe einer Standardquenchreihe durchgeführt.

**Auswertung:**

Die Bindungsparameter wurden durch nichtlineare Regression in SAS berechnet.

Die Algorithmen des Programms arbeiten analog zum LIGAND Auswerteprogramm (Munson PJ und Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). Der Kd-Wert von  $^{125}\text{I}$ -AVP zu den rekombinanten hV1a-Rezeptoren wurde in Sättigungsexperimenten bestimmt. Ein Kd-Wert von 1,33 nM wurde zur Bestimmung des Ki-Wertes herangezogen.

### **Vasopressin V2 Rezeptorbindungstest:**

#### **10 Substanzen:**

Die Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von  $10^{-2}$  M in DMSO gelöst. Die weitere Verdünnung dieser DMSO-Lösung erfolgte in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.1 % BSA, pH 7,4).

#### **15 Membran Präparation:**

CHO-K1 Zellen mit stabil exprimiertem humanem Vasopressin V2 Rezeptor (Klon 23) wurden abgeerntet und in 50 mM Tris-HCl und in Gegenwart von Proteaseinhibitoren (Roche complete Mini # 1836170) mit einem Polytron Homogenizer auf mittlerer Stellung 2x10 Sekunden homogenisiert und anschließend 1h bei 40.000 x g abzentrifugiert. Das Membranpellet wurde nochmals wie beschrieben homogenisiert und zentrifugiert und anschließend in 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen, homogenisiert und in Aliquots eingefroren bei  $-190^\circ\text{C}$  in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

#### **25 Bindungstest:**

Der Bindungstest wurde in Anlehnung an die Methode von Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)) durchgeführt. Inkubationspuffer war: 50 mM Tris, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.1% BSA, pH 7.4. Im Testansatz (250  $\mu\text{l}$ ) wurden Membranen (50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V2 Rezeptoren (Zelllinie hV2\_23\_CHO) mit 1-2 nM  $^3\text{H}$ -AVP (8-Arg-Vasopressin, PerkinElmer #18479) in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.1% BSA, pH 7.4) (totale Binding) oder zusätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 1  $\mu\text{M}$  AVP (Bachem # H1780) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden durchgeführt.

Nach Inkubation (60 Minuten bei Raumtemperatur), wurde der freie Radioligand mittels Vakuumfiltration (Skatron cell harvester 7000) über Wathman GF/B Glasfaserfiltermatten abfiltriert und die Filter in Szintillationsgefäße überführt.

- Die Flüssigszintillationsmessung erfolgte in einem Tricarb-Gerät Model 2000 oder 2200CA (Packard). Die Umrechnung der gemessenen cpm in dpm wurde mit Hilfe einer Standardquenchreihe durchgeführt.

#### **Auswertung:**

- Die Bindungsparameter wurden durch nichtlineare Regression in SAS berechnet. Die Algorithmen des Programms arbeiten analog zum LIGAND Auswerteprogramm (Munson PJ und Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). Der Kd-Wert von  $^3\text{H}$ -AVP zu den rekombinanten hV2-Rezeptoren beträgt 2,4 nM und wurde zur Bestimmung des Ki-Wertes herangezogen.

15

#### **Oxytozin-Rezeptorbindungstest**

##### **Substanzen:**

- Die Substanzen wurden in einer Konzentration von  $10^{-2}$  M in DMSO gelöst und mit Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.1% BSA, pH 7,4) verdünnt.

20

##### **Zellpräparation:**

- Konfluente HEK-293 Zellen mit transient exprimierenden rekombinanten humanen Oxytozinrezeptoren wurden bei 750 x g für 5 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Rückstand wurde in eiskaltem Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, 10 % Glycerin, pH 7,4 und Roche Complete Protease-Inhibitor) aufgenommen und 20 Minuten bei 4 °C einem osmotischen Schock unterworfen. Danach wurden die lysierten Zellen bei 750 x g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert, der Rückstand in Inkubationspuffer aufgenommen und Aliquots von  $10^7$  Zellen/ml hergestellt. Die Aliquots wurden bis zur Verwendung bei -80°C eingefroren.

25

30

##### **Bindungstest:**

- Am Tag des Versuches wurden die Zellen aufgetaut, mit Inkubationspuffer verdünnt und mit einer Multipette Combitip (Eppendorf, Hamburg) homogenisiert. Der Reaktionsansatz von 0,250 ml setzte sich zusammen aus 2 bis  $5 \times 10^4$  rekombinante Zellen, 3-4 nM  $^3\text{H}$ -Oxytozin (PerkinElmer, NET 858) in Anwesenheit von Testsub-

35

- stanz (Hemmkurve) oder nur Inkubationspuffer (totale Bindung). Die unspezifische Bindung wurde mit  $10^{-6}$  M Oxytozin (Bachem AG, H2510) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden angesetzt. Gebundener und freier Radioligand wurden getrennt durch Filtration unter Vakuum mit Whatman GF/B Glasfaserfilter mit Hilfe
- 5 eines Skatron Cell Harvester 7000. Die gebundene Radioaktivität wurde durch Flüssigkeitszintillationsmessung in einem Tricarb Beta-Zählgerät, Modell 2000 oder 2200CA (Packard) bestimmt.

#### **Auswertung:**

- 10 Die Bindungsparameter wurden durch nicht-lineare Regressionsanalyse berechnet (SAS), Analog zum Programm LIGAND von Munson und Rodbard (Analytical Biochem 1980; 107: 220-239). Der K<sub>d</sub>-Wert von <sup>3</sup>H-Oxytozin zu den rekombinanten hOT-Rezeptoren beträgt 7.6 nM und wurde zur Bestimmung des K<sub>i</sub>-Wertes herangezogen.

15

#### **Wirkung auf Vasopressin-induzierten Calcium-Anstieg in Zellen, die einen geklonten humanen Vasopressin-Rezeptor tragen**

- 20 Die funktionelle Aktivität der Testsubstanzen wurde an CHO-K1 Zellen untersucht, die stabil mit dem humanen V1b Rezeptor transfiziert wurden. Je Vertiefung einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen wurden 50.000 Zellen ausgesät und über Nacht bei 37°C in gesättigter Wasserdampfatosphäre mit 5% CO<sub>2</sub> in Kulturmedium inkubiert. Das Kulturmedium bestand aus DMEM/Nut Mix F12 mit Glutamax I (Fa.
- 25 Invitrogen), 10% fötalem Kälberserum, 100 Einheiten/ml Penicillin, 100 µg/ml Streptomycin und 800 µg/ml Geneticin. Am nächsten Tag wurden die Zellen mit Kulturmedium gewaschen und mit einem Fluoreszenzfarbstoff für Calcium nach den Angaben des Herstellers beladen (Ca<sup>++</sup>-Plus-Assay Kit, Molecular Devices). Die Beladung der Zellen erfolgte in Gegenwart von Probenzid (1 Vol%). Die Testsubstanzen
- 30 wurden mit Kulturmedium verdünnt (Endkonzentration  $10^{-10}$  bis  $10^{-5}$ M) und bei Raumtemperatur für 15 Minuten mit den mit Farbstoff beladenen Zellen inkubiert. Danach wurde Arg-Vasopressin ( $10^{-8}$ M) zugegeben und das maximale Fluoreszenzsignal mit einem FLIPR-96 Messgerät (Molecular Devices) bestimmt. Konzentrationswirkungskurven wurden mit nichtlinearen Regressionsalgorithmen erstellt
- 35 (GraphPad Prism 3.0). K<sub>b</sub> Werte wurden aus IC<sub>50</sub> Werten nach Cheng und Prusoff berechnet ( $K_b = IC_{50} / 1 + L / EC_{50}$ ).



- Für die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) wurden gemäß den obigen Tests die Affinitäten zu dem humanen Vasopressin-Rezeptor V1b gemessen und die Affinitätskonstanten (K<sub>i</sub>) bestimmt. In der nachfolgenden Tabelle 1 ist die V1b Rezeptor-
- 5      affinität ausgewählter Verbindungen aufgeführt (+++ bedeutet < 1 nM, ++ bedeutet 1-10 nM und + bedeutet 10-100 nM).

Tabelle 1:

Beispiel	V1b K <sub>i</sub>
1	+++
2	+++
3	++
4	+++
5	+++
6	+
7	++
8	++
9	++
10	+
11	+
12	++
13	++
14	++
15	+++
16	++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	+++

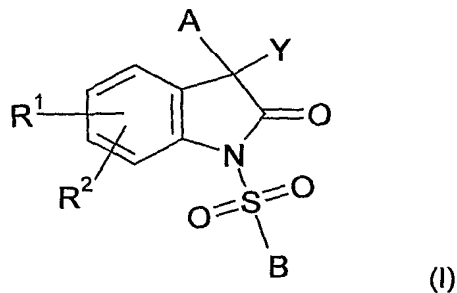
Beispiel	V1b Ki
26	+++
27	+++
28	++
29	+++
30	+++
31	++
32	+++
33	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	++
73	++
74	+++
75	+
76	++
77	+
78	+++
79	+++
80	+++
81	++
82	+++
83	+++
84	+++
85	+++
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+
91	++
92	++
93	+++
94	+++

Beispiel	V1b Ki
95	++
96	+++
97	+++
98	++
99	+++
100	+++
101	+++
102	++

- Darüber hinaus können gemäß den obigen Tests die Affinitäten zu weiteren Vasopressin-Rezeptoren oder deren Subtypen wie z.B. V1a und V2, und dem Oxytocin (OT)-Rezeptor bestimmt werden. Die dabei erhältlichen Quotienten der entsprechenden Ki-Werte, also „ $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ “, „ $K_i(V2)/K_i(v1b)$ “ und/oder „ $K_i(OT)/K_i(V1b)$ “, können als ein Maß für eine mögliche Selektivität der erfindungsgemäßen Verbindungen in Bezug auf einen bestimmten Vasopressin- oder Oxytocin-Rezeptor oder einem deren Subtypen, wie z.B. V1b, dienen.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine überraschend hohe Affinität zum humanen V1b Rezeptor, von häufig kleiner gleich 1nM und in einigen Fällen sogar kleiner gleich 0,1nM. Eine Reihe erfindungsgemäßer Verbindungen wirken als funktioneller Antagonist des humanen Vasopressin V1b Rezeptor, z. B. Beispiel 2. Aufgrund der stark erhöhten Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zum
- 15 humanen V1b Rezeptor werden sie schon bei geringeren Konzentrationen / Wirkspiegeln die durch V1b Rezeptoren mediierten therapeutischen Effekte hervorrufen. Geringe Wirkspiegel sind generell erwünscht, da dadurch die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen, die nicht durch die Wechselwirkung mit humanen V1b Rezeptoren hervorgerufen werden, geringer wird.

## Ansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



5

worin

A ein aromatischer, heteroaromatischer, teil-aromatischer oder teil-heteroaromatischer mono- oder bicyclischer Rest ist, der aus 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoff-Atomen sowie 0, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoff-Atomen und/oder 0, 1 oder 2 Sauerstoff-Atomen und/oder 0, 1 oder 2 Schwefel-Atomen besteht, und der mit dem Rest  $R_A^{11}$  substituiert ist und außerdem zusätzlich mit 1, 2 oder 3 Resten  $R_A^{11}$ ,  $R_A^{12}$  und/oder  $R_A^{13}$  substituiert sein kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ ,  $CO-N(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ ,  $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ ,  $NHCHO$ ,  $NH-CO-NH_2$ ,  $NH-CO(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ ,  $NO_2$ , OH, O- $C_1-C_4\text{-Alkyl}$ , O- $C_0-C_4\text{-Alkyl}$ -Phenyl, Phenyl,  $C_1-C_6\text{-Alkyl}$ ,  $C_1-C_6\text{-Halogenalkyl}$ ,  $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$  und  $C_2-C_6\text{-Alkynyl}$ ,

worin

$$R_A^1 \quad R_A^2-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_A^4 \text{ ist,}$$

30  $R_A^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  
(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-O, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-S, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-  
Alkyl)-SO, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-SO<sub>2</sub>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-CO, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-

30

Alkylen)-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>-CO, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen)-CO-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen)-CO-O,  
 (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen)-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen)-SO<sub>2</sub>-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-  
 Alkylen)-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>-CO-NR<sub>A</sub><sup>6</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen)-O-CO-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-  
 Alkylen)-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>-CO-O und Einfachbindung,

5

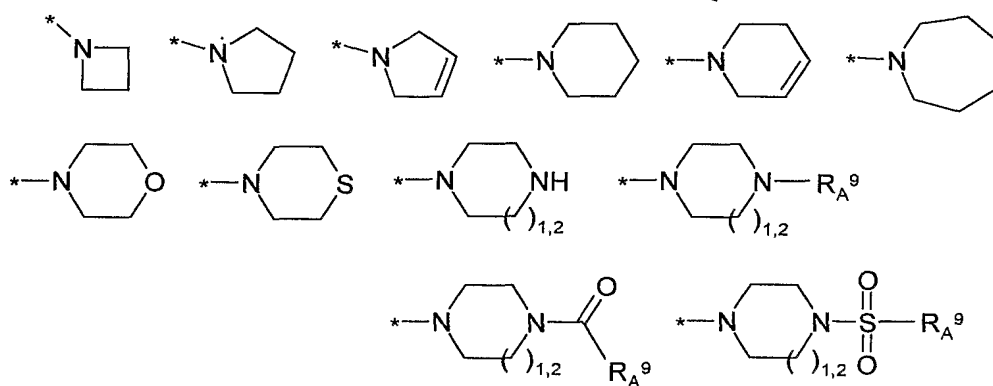
R<sub>A</sub><sup>4</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  
 NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-  
 O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NH-  
 CHO, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-CHO, NH-CO-NH<sub>2</sub>, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-CO-NH<sub>2</sub>,  
 NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 Alkyl, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Ring R<sub>A</sub><sup>8</sup>,

10

R<sub>A</sub><sup>5</sup>, R<sub>A</sub><sup>6</sup>, R<sub>A</sub><sup>9</sup> unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweili-  
 gen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Was-  
 serstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl;

15

R<sub>A</sub><sup>8</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen ein-  
 zelnen Resten



20

B ein aromatischer, heteroaromatischer, teil-aromatischer oder teil-  
 heteroaromatischer mono- oder bicyclischer Rest ist, der aus 2, 3, 4,  
 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoff-Atomen sowie 0, 1, 2, 3 oder 4  
 Stickstoff-Atomen und/oder 0, 1 oder 2 Sauerstoff-Atomen und/oder  
 0, 1 oder 2 Schwefel-Atomen besteht, und der mit 1, 2 oder 3 Resten  
 R<sub>B</sub><sup>1</sup>, R<sub>B</sub><sup>2</sup> und/oder R<sub>B</sub><sup>3</sup> substituiert sein kann, wobei R<sub>B</sub><sup>1</sup>, R<sub>B</sub><sup>2</sup> und R<sub>B</sub><sup>3</sup>  
 unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auf-  
 treten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,

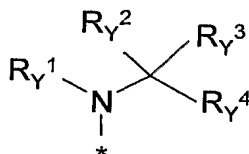
25

5 Chlor, Brom, Iod, Fluor, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NH-CHO, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Phenyl, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl;

10 R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NH-CHO, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Phenyl, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,

15 R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Chlor und Fluor,

Y einen Rest



20

bedeutet, worin

25 R<sub>Y</sub><sup>1</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl;

30 R<sub>Y</sub><sup>2</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff; Phenyl; Phenyl substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R<sub>Ph</sub><sup>1</sup>, R<sub>Ph</sub><sup>2</sup>, R<sub>Ph</sub><sup>3</sup>, R<sub>Ph</sub><sup>4</sup> und/oder R<sub>Ph</sub><sup>5</sup>, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl;

worin  $R_Y^1$  und  $R_Y^2$  auch gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, der anstelle eines Ring-C-Atoms auch ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O, S und  $NR_Y^5$ , als weiteres Ringglied aufweisen kann, wobei  $R_Y^5$  unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $CO$ - $C_1$ - $C_4$ -Alkyl stehen kann, und wobei der Ring ein oder zwei Substituenten  $R_Y^6$  und  $R_Y^7$  aufweisen kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus den Resten Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $CO-N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $NH-CHO$ ,  $NH-CO-NH_2$ ,  $NH-CO-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $OH$ ,  $O-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $O-CO-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $O-(CH_2)_{0-2}$ -Phenyl, Phenyl,  $C_1-C_6-Alkyl$ ,

oder

$R_Y^6$  und  $R_Y^7$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, auch einen kondensierten Phenylring oder einen kondensierten 5- oder 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus bilden können, der neben C-Atomen als Ringglieder 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome als Ringglieder aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel,

$R_Y^3$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl;

$R_Y^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $CO-NR_Y^{21}R_Y^{22}$ ,  $CO-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $COOH$  und  $CO-O-C_1-C_4-Alkyl$ ,

$R_Y^{21}$ ,  $R_Y^{22}$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl;

oder  $R_Y^{21}$  und  $R_Y^{22}$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6-

gliedrigen, gesättigten oder ganz oder teilweise ungesättigten N-heterocyclischen Ring bilden können,

bedeuten,

5

ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen.

10 2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin

15 A ein aromatischer oder heteroaromatischer monocyclischer Rest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Kohlenstoffatomen als Ringgliedern ist, der außerdem zusätzlich 0, 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, als Ringglieder enthalten kann und mit dem Rest  $R_A^1$  substituiert ist und außerdem mit ein, zwei oder drei Resten  $R_A^{11}$ ,  $R_A^{12}$  und/oder  $R_A^{13}$  substituiert sein kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl,

20

worin

25

$R_A^1$   $R_A^2$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)- $R_A^4$  ist;

30  $R_A^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-O, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-S, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-SO, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-SO<sub>2</sub>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-CO, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>-CO, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-CO-NR<sub>A</sub><sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-CO-O und Einfachbindung;

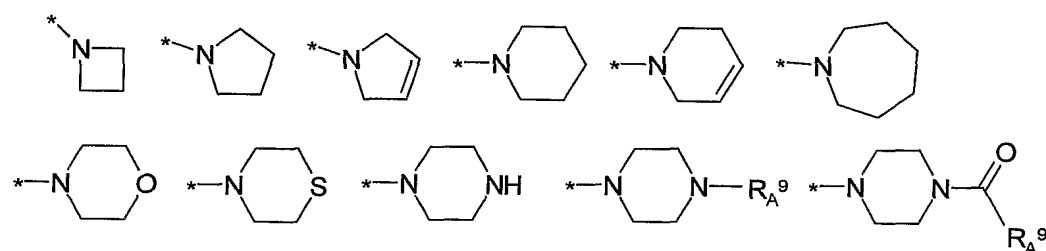
35  $R_A^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Ring  $R_A^8$ ;



$R_A^5$ ,  $R_A^9$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

5

$R_A^8$  unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



10

B ein aromatischer oder heteroaromatischer mono- oder bicyclischer Rest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen als Ringgliedern ist, der zusätzlich 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, als Ringglieder enthalten kann und der mit einem, zwei oder drei Resten  $R_B^1$ ,  $R_B^2$  und/oder  $R_B^3$  substituiert sein kann, wobei  $R_B^1$ ,  $R_B^2$  und  $R_B^3$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl;

15

20

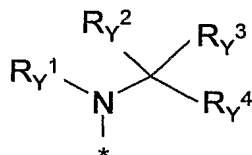
$R^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Brom, Chlor, Fluor, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl und C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

25

$R^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Chlor und Fluor,

30

Y einen Rest



bedeutet, worin

5

$R_Y^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

10

$R_Y^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, und C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl ,

15

worin  $R_Y^1$  und  $R_Y^2$  auch gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, der anstelle eines C-Atoms als Ringglied auch ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O und NR<sub>Y</sub><sup>5</sup>, als weiteres Ringglied aufweisen kann, wobei  $R_Y^5$  unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen kann, und wobei der Ring ein oder zwei Substituenten  $R_Y^6$  und/oder  $R_Y^7$  aufweisen kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus den Resten Wasserstoff, Fluor, CN, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-Phenyl, Phenyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

20

25

oder

$R_Y^6$  und  $R_Y^7$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, auch einen kondensierten Phenylring (Benzo-Ring) bilden können;

30

$R_Y^3$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Methyl,

$R_Y^{21}$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  $CO-NR_Y^{21}R_Y^{22}$ ,  $CO-C_1-C_4$ -Alkyl und  $CO-O-C_1-C_4$ -Alkyl,

5  $R_Y^{21}$ ,  $R_Y^{22}$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und  $C_1-C_4$ -Alkyl;

oder

10

$R_Y^{21}$  und  $R_Y^{22}$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten N-heterocyclischen Ring bilden können,

15

bedeuten,

ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen.

20

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin

25 A ein cyclischer Rest ist, der ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl, und der mit dem Rest  $R_A^{11}$  substituiert ist und außerdem zusätzlich mit einem oder zwei Resten  $R_A^{11}$  und/oder  $R_A^{12}$  substituiert sein kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

30 Wasserstoff, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl;

worin

35

$R_A^{11}$   $R_A^{12}-(C_1-C_4\text{-Alkyl})-R_A^{12}$  ist,

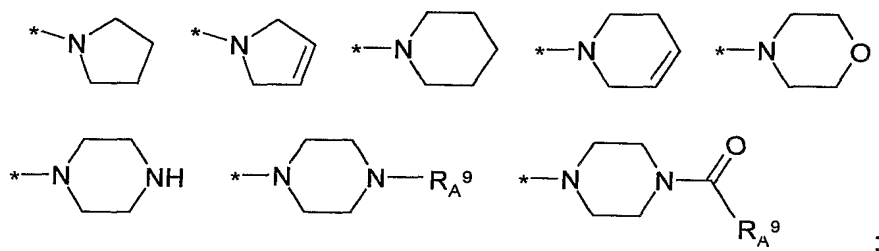
worin

5  $R_A^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus O,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ,  $\text{NR}_A^5$ ,  $\text{CH}_2\text{-NR}_A^5$ ,  $\text{NR}_A^5\text{-CO}$ ,  $\text{CH}_2\text{-NR}_A^5\text{-CO}$  und eine Einfachbindung;

$R_A^4$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylen-O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$  und Ring  $R_A^8$ ;

10  $R_A^5$ ,  $R_A^9$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ;

15  $R_A^8$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

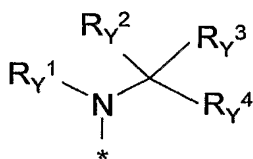


20 B ein aromatischer oder heteroaromatischer mono- oder bicyclischer Rest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen als Ringgliedern ist, der 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, als Ringglied enthalten kann und der mit  
25 ein oder zwei Resten  $R_B^1$  und/oder  $R_B^2$  substituiert sein kann, wobei  $R_B^1$  und  $R_B^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, CN,  $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  und  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ;

30  $R^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, CN, Methoxy und Methyl;

$R^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor und Methyl;

5            Y        einen Rest



bedeutet, worin

10

$R_Y^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

15

$R_Y^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Phenyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

20

wobei  $R_Y^1$  und  $R_Y^2$  auch gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, der anstelle eines C-Atoms als Ringglied auch ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O und  $NR_Y^5$ , als weiteres Ringglied aufweisen kann, wobei  $R_Y^5$  unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen kann, und wobei der Ring ein oder zwei Substituenten  $R_Y^6$  und/oder  $R_Y^7$  aufweisen kann, die unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus den Resten Wasserstoff, Fluor, OH und O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

25

oder

30

$R_Y^6$  und  $R_Y^7$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten gemeinsam mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, auch einen kondens-

sierten Phenylring (Benzo-Ring) bilden können;

$R_Y^3$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Methyl;

5

$R_Y^4$   $\text{CO-NR}_Y^{21}\text{R}_Y^{22}$  ist,

worin

10

$R_Y^{21}$ ,  $R_Y^{22}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ;

oder

15

$R_Y^{21}$  und  $R_Y^{22}$  unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten N-heterocyclischen Ring bilden können;

20

bedeuten,

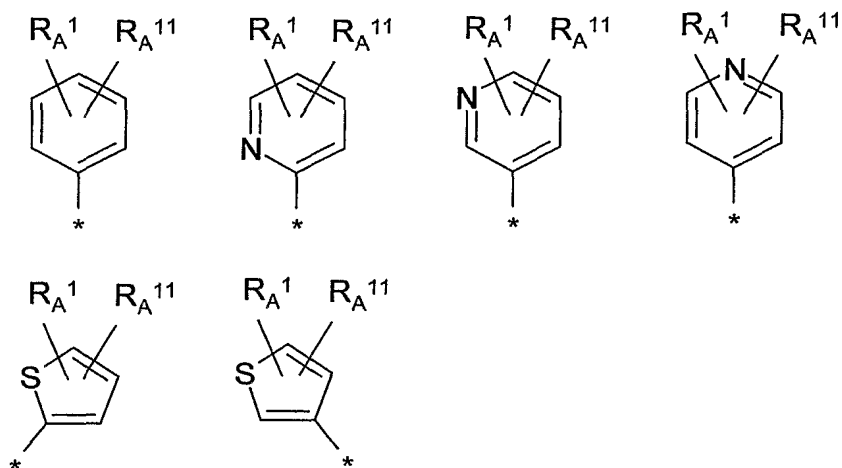
ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

25

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin

30

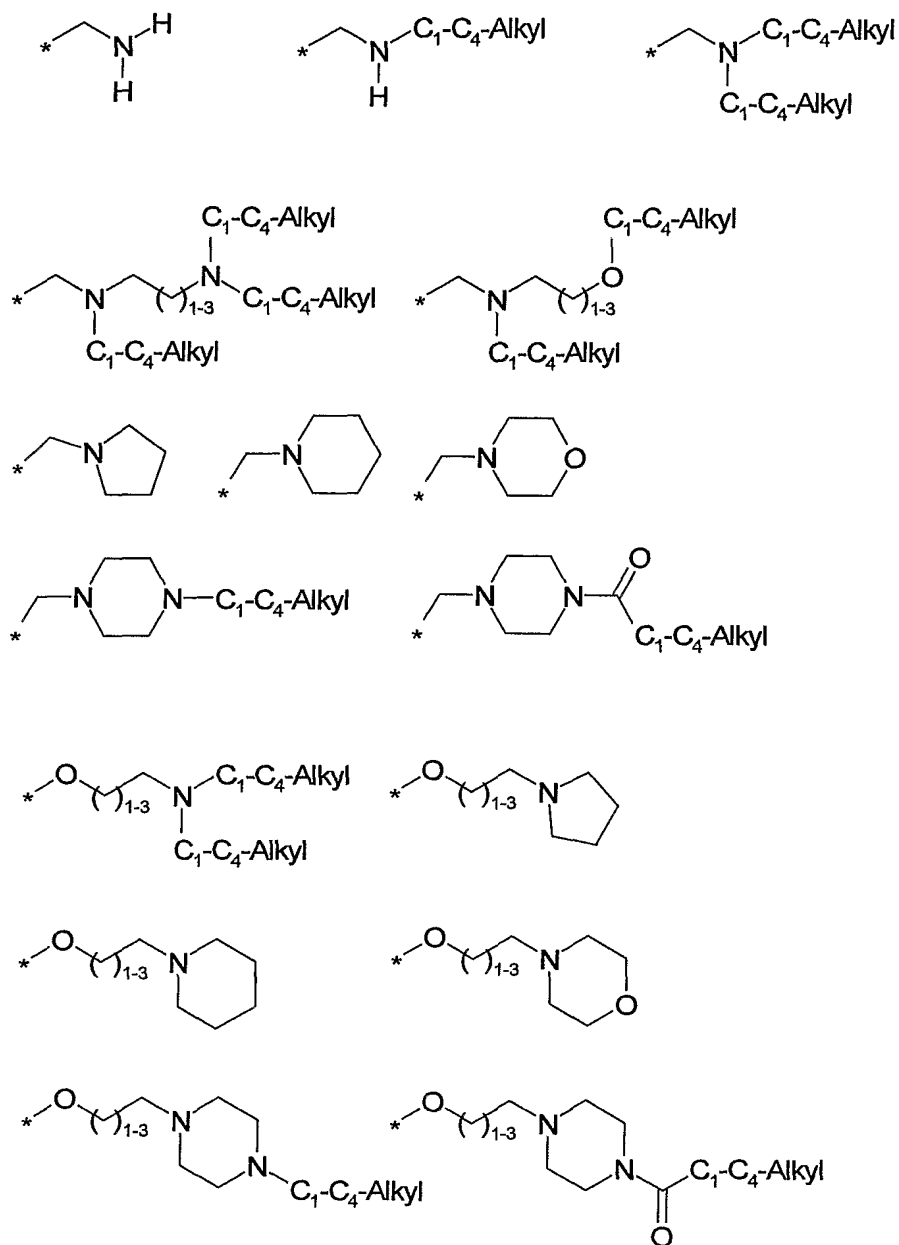
A ein Rest ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



worin

- 5  $R_A^{11}$  unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Methoxy und Ethoxy;
- $R_A^1$  ein Rest ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

95



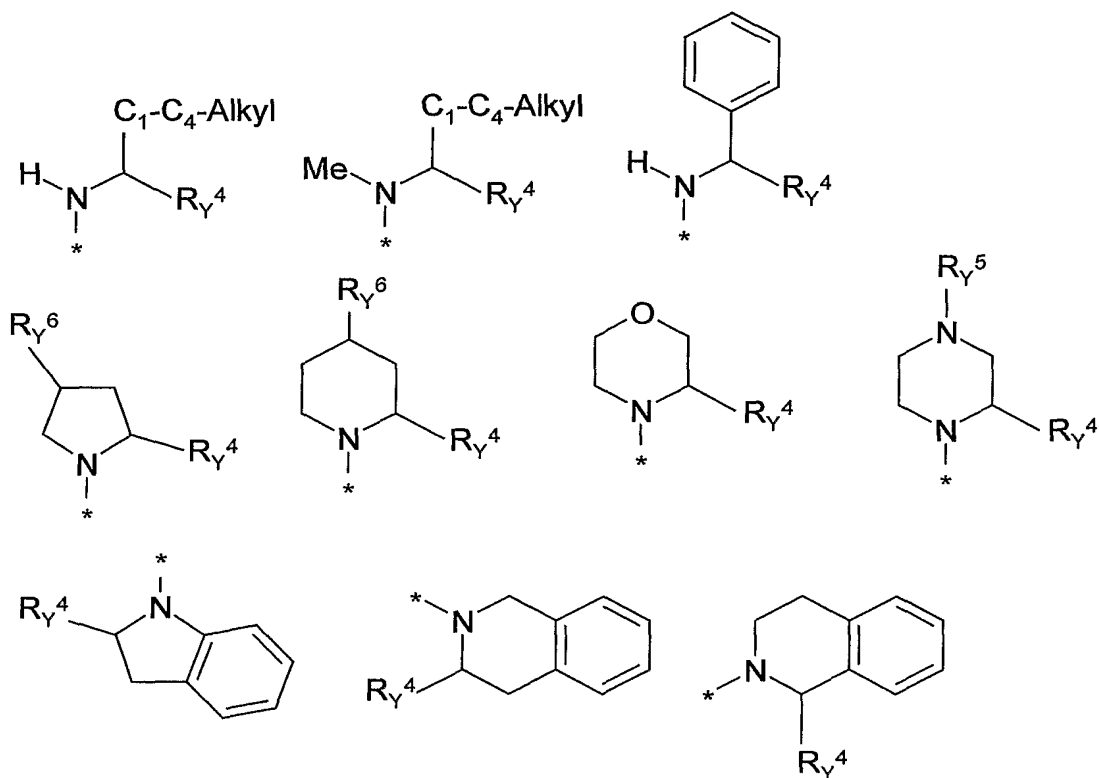
5 B ein cyclischer Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Chinoliny, welche jeweils mit 1 oder 2 Resten  $R_B^1$  und/oder  $R_B^2$  substituiert sein können, wobei  $R_B^1$  und  $R_B^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, CN, Methyl und Methoxy;

10  $R^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, CN, Methoxy und Methyl;



$R^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Chlor;

5      Y      ein Rest ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



Me = CH<sub>3</sub>

10

$R_Y^4$  CO-NR<sub>Y</sub><sup>21</sup>R<sub>Y</sub><sup>22</sup> ist, wobei R<sub>Y</sub><sup>21</sup> und R<sub>Y</sub><sup>22</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl und Ethyl;

15      oder

R<sub>Y</sub><sup>21</sup> und R<sub>Y</sub><sup>22</sup> unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten oder teilweise ungesättigten N-heterocyclischen Ring bilden können;

20

$R_Y^5$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den Resten Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, und  $CO$ - $C_1$ - $C_4$ -Alkyl;

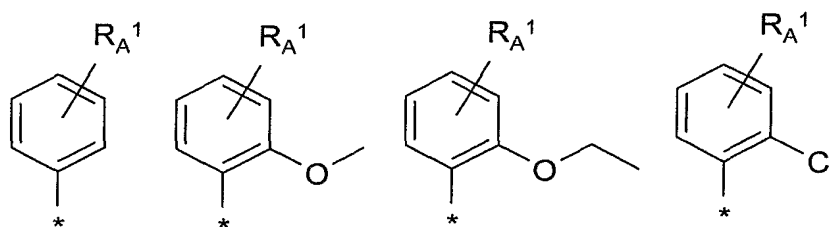
5  $R_Y^6$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den Resten Wasserstoff, Fluor, OH und  $O$ - $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,

bedeuten,

10 ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

15 5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

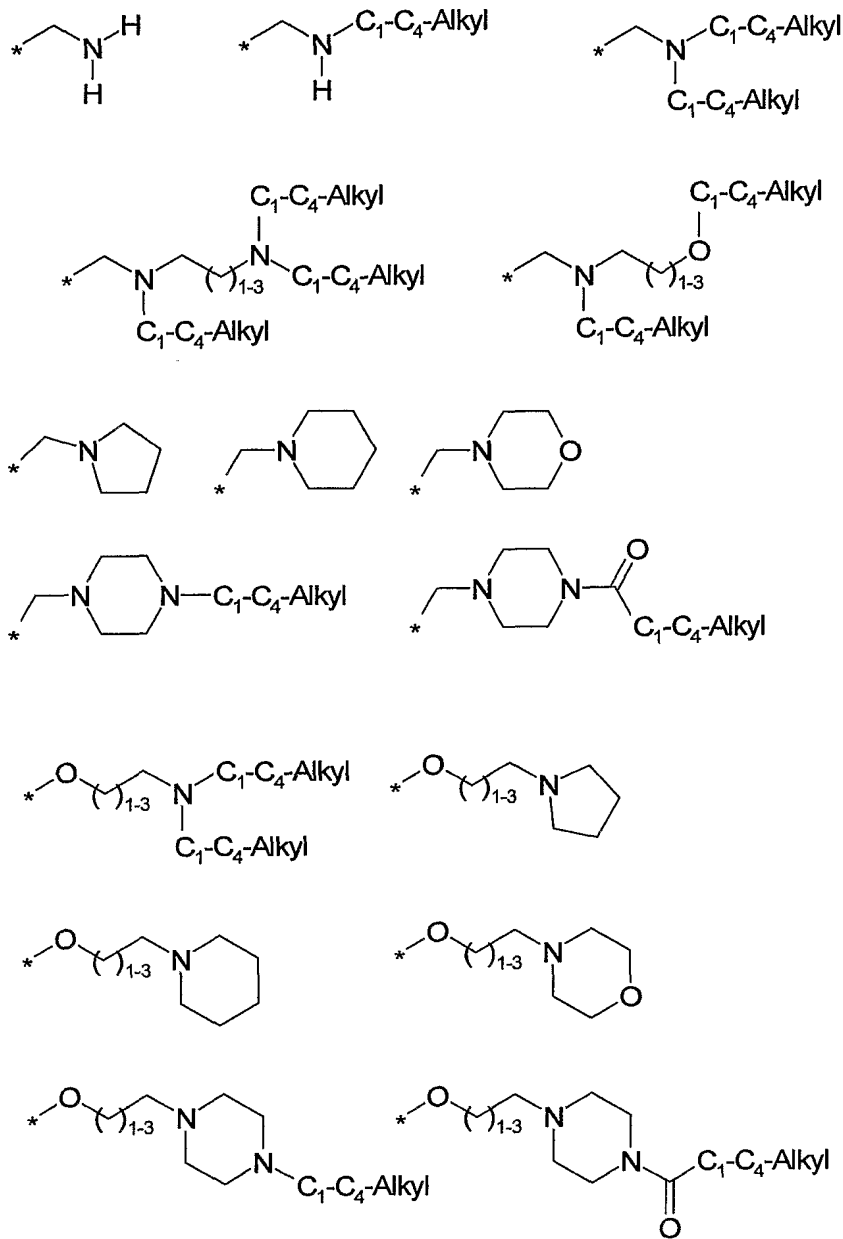
A ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



20

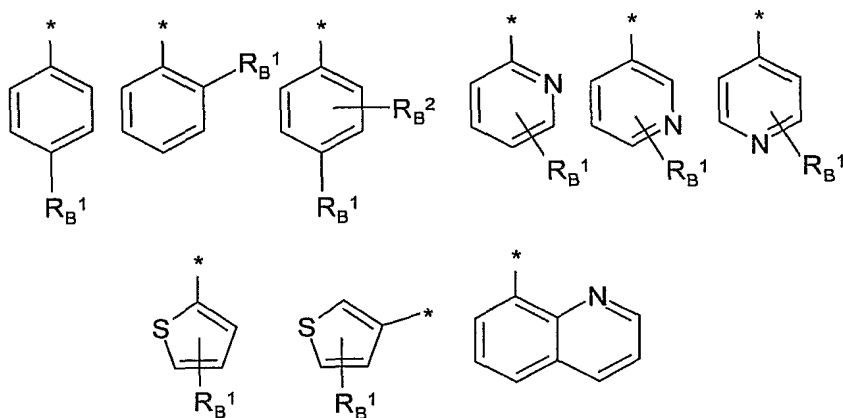
$R_A^1$  ein Rest ist unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

98



B ein cyclischer Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

99



worin

5

$R_B^1$  und  $R_B^2$  unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, CN, Methyl und Methoxy;

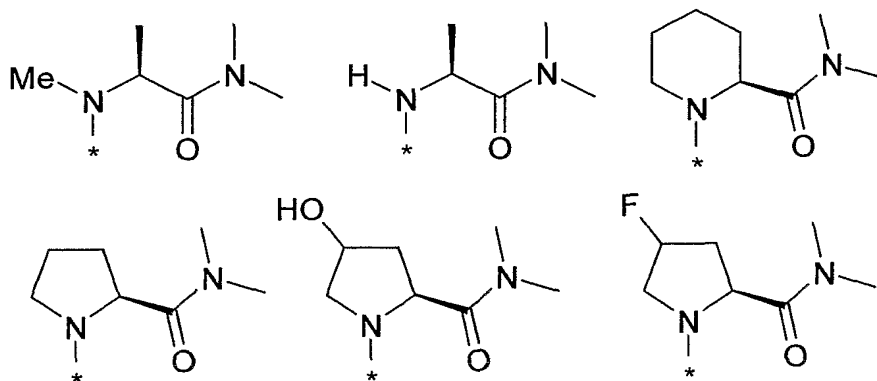
10

$R^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Methoxy und CN;

$R^2$  Wasserstoff ist,

15

Y ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



Me = CH<sub>3</sub>

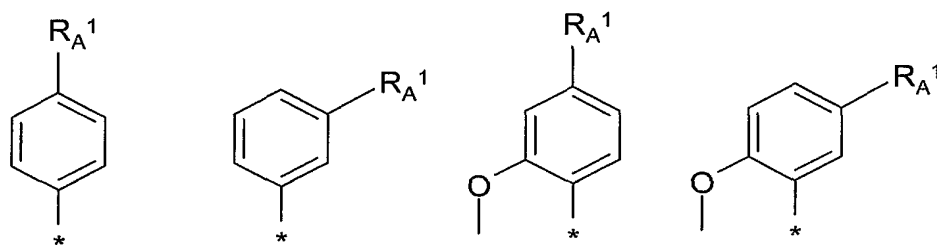
ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

5

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

10

A ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

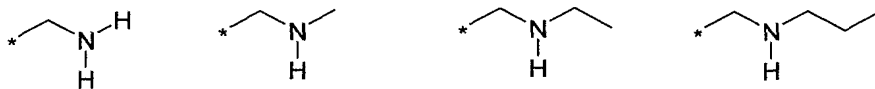


, worin

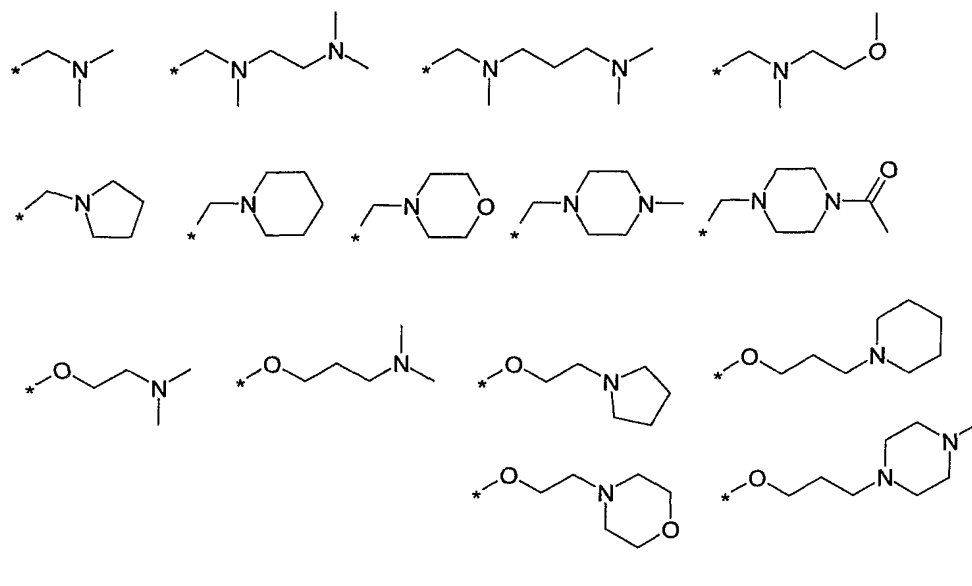
15

$R_A^1$  ein Rest ist, unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

20

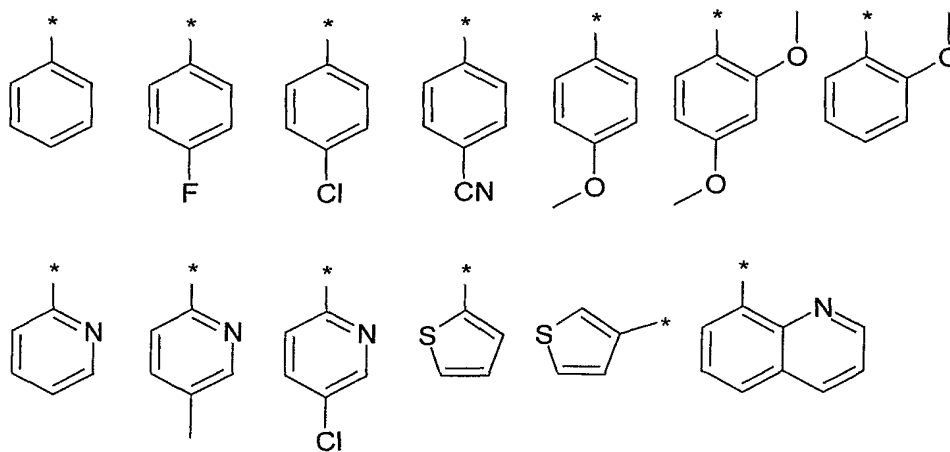


101



B ein cyclischer Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

5



;

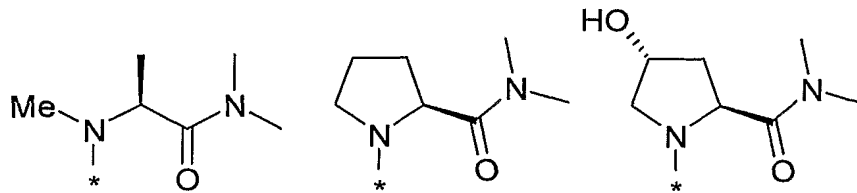
10

R<sup>1</sup> Chlor ist;R<sup>2</sup> Wasserstoff ist;

Y ein Rest ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

15

102

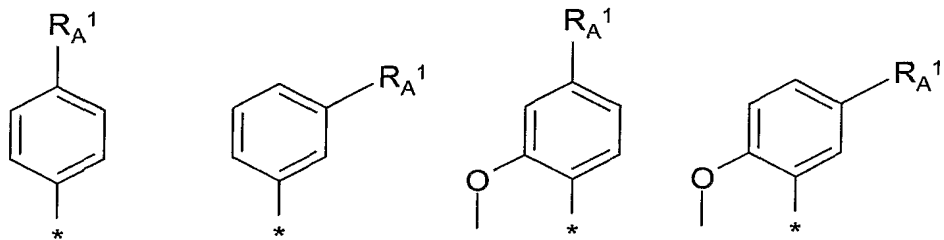


, ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

5

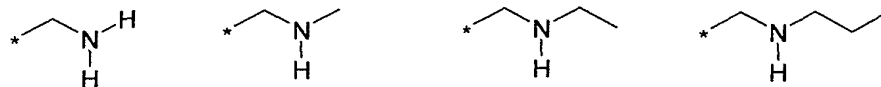
7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

10 A ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



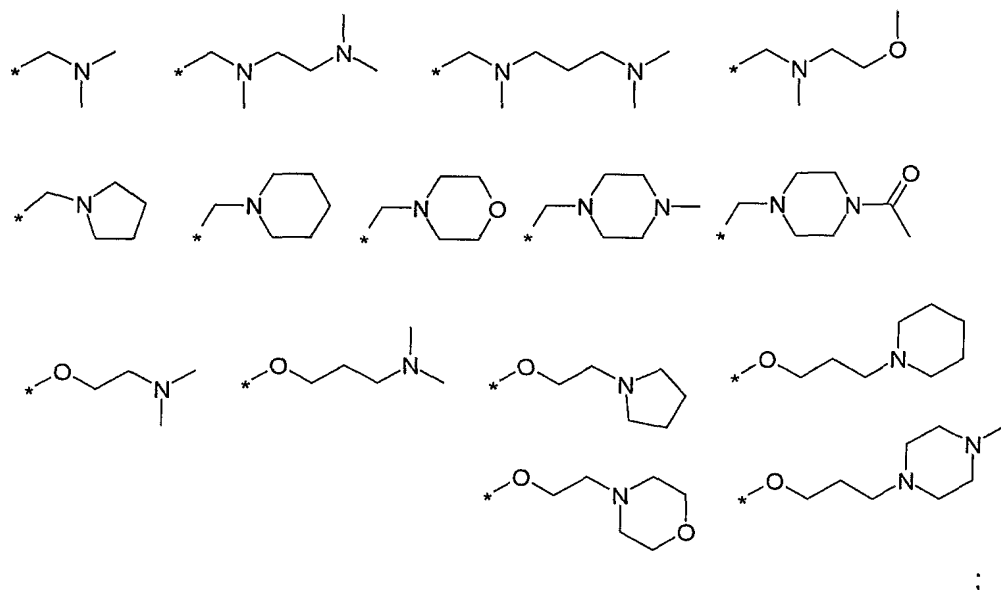
15

$R_A^1$  ein Rest ist, unabhängig von seinem jeweiligen Auftreten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

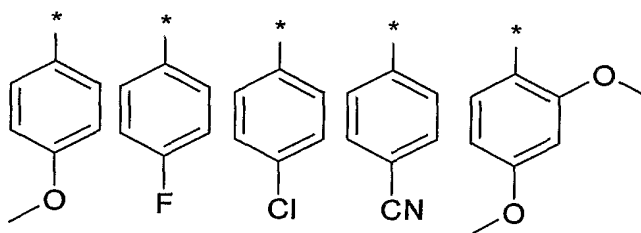


20

103



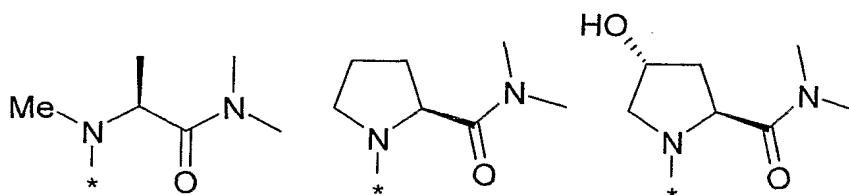
5 B ein cyclischer Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



10 R<sup>1</sup> Chlor ist;

R<sup>2</sup> Wasserstoff ist;

Y ein Rest ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



Me = CH<sub>3</sub>

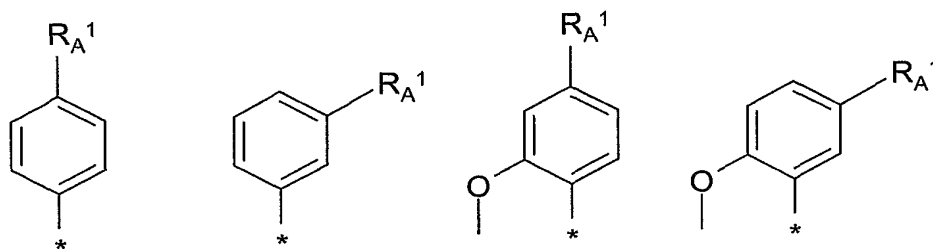


, ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

- 5 8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin

A ein cyclischer Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

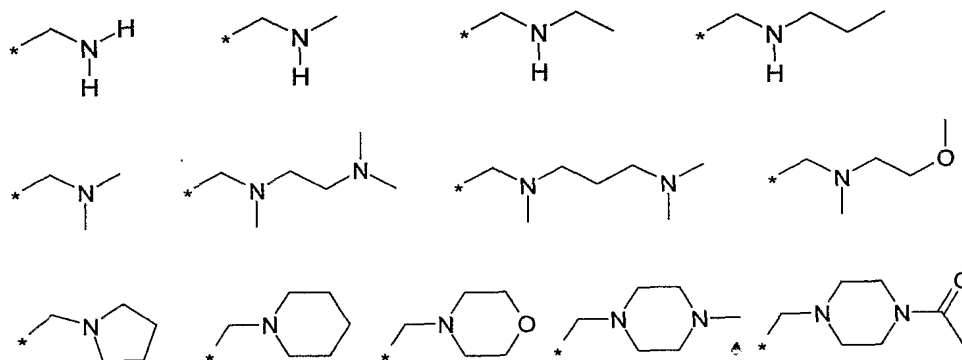
10



worin

15

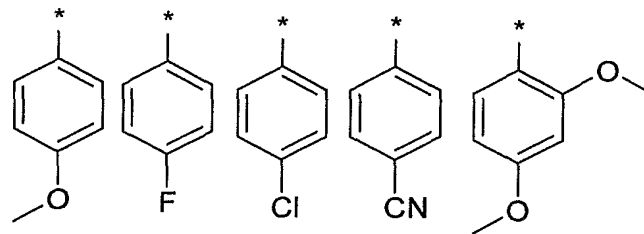
$R_A^1$  ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



20

B ein cyclischer Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten

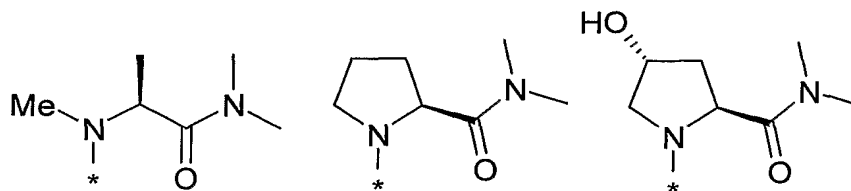
105



R<sup>1</sup> Chlor ist,

5 R<sup>2</sup> Wasserstoff ist,

Y ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den jeweiligen einzelnen Resten



10

Me = CH<sub>3</sub>

, ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträgliche Salze der genannten Verbindungen.

15

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest R<sup>1</sup> an die 5-Position des Oxindolringgerüsts gebunden ist.

20 10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel (I) um ein angereichertes optisch aktives Isomer mit einer optischen Reinheit von größer 50 % bezogen auf das optisch inaktive Gemisch der Isomerenmischung handelt, welche die Ebene des polarisierten Lichts nach links dreht („negativer Drehwert“).

25

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis

10, wobei es sich bei dem optisch aktiven Isomer um ein enantiomeren-angereichertes Diastereomer handelt.

- 5           12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 oder 11, wobei die Eigenschaft „negativer Drehwert“ auf die freie Base bezogen ist.
- 10           13. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12 mit einer Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner etwa 100nM.
- 15           14. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.
- 20           15. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(V2)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.
- 25           16. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Oxytocin (OT)-Rezeptor aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(OT)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.
- 30           17. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.
- 35           18. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei der Quo-

tient aus  $K_i(V2)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.

19. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei der Quotient aus  $K_i(OT)/K_i(V1b)$  größer als 1 ist.
20. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a und dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei die Quotienten aus  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$  und  $K_i(V2)/K_i(V1b)$  jeweils größer als 1 sind.
21. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und gleichzeitige Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$  und  $K_i(OT)/K_i(V1b)$  jeweils größer als 1 sind.
22. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und gleichzeitige Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus  $K_i(V2)/K_i(V1b)$  und  $K_i(OT)/K_i(V1b)$  jeweils mindestens größer als 1 sind.
23. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die eine Bindungsaffinität  $K_i$  zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und gleichzeitige Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a, dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ ,  $K_i(V2)/K_i(V1b)$  und  $K_i(OT)/K_i(V1b)$  jeweils größer als 1 sind.

24. Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 5 25. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 23.
- 10 26. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Vasopressin-abhängigen und/oder Oxytocin-abhängigen Krankheit und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer der genannten Krankheiten.
- 15 27. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diabetes insipidus, Enuresis nocturna, Inkontinenz, Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auftreten und/oder zur Verzögerung der
- 20 Miktion und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer der genannten Krankheiten.
- 25 28. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, Koronarem Spasmus, instabiler Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischemien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödeme, renalem Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hypo-
- 30 naträmie, Hypokalämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastritischem Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis bei der Chemotherapie, und/oder Reisekrankheit und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer der genannten
- 35 Krankheiten.

29. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Behandlung von affektiven Störungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von affektiven Störungen.
- 5
30. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Behandlung von Angststörungen und/oder stressabhängigen Angststörungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angststörungen und/oder stressabhängigen Angststörungen.
- 10
31. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Behandlung von Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer.
- 15
32. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Behandlung von Psychosen und/oder psychotischen Störungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen und/oder psychotischen Störungen.
- 20
33. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Behandlung des Cushing-Syndroms und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Cushing-Syndroms.
- 25
34. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schlafstörungen.
- 30
35. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Behandlung von depressiven Erkrankungen und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von depressiven Erkrankungen.
- 35

36. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe vasomotorischer Störungen.
- 5
37. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mit einem Drogenentzug verbundenen Störungen.
- 10
38. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schizophrenie.
- 15
39. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diabetes insipidus, Enuresis nocturna, Inkontinenz, Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auftreten und zur Verzögerung der Miktion in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.
- 20
40. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, Koronarem Spasmus, instabiler Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischemien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödeme, renalem Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponaträmie, Hypokalämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastritischem Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis bei der Chemotherapie, und Reisekrankheit in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.
- 25
- 30
- 35
41. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von affektiven Störungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens

einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.

- 5           42.    Verfahren zur Behandlung von Angststörungen und/oder stressabhängigen Angststörungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.
- 10           43.    Verfahren zur Behandlung von Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.
- 15           44.    Verfahren zur Behandlung von Psychosen und/oder psychotischen Störungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.
- 20           45.    Verfahren zur Behandlung des Cushing-Syndroms in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.
- 25           46.    Verfahren zur Behandlung von Schlafstörungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.
- 30           47.    Verfahren zur Behandlung von depressiven Erkrankungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.
- 35           48.    Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von vasomotorischen Störungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.



- 5 49. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mit einem Drogenentzug verbundenen Störungen in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.
- 10 50. Verfahren zur Behandlung von Schizophrenie in einem Patienten, wobei dem Patienten eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 verabreicht wird.
- 15 51. Verfahren nach einem der Ansprüche 39 bis 50, wobei es sich bei dem Patienten um ein Säugetier, vorzugsweise um einen Menschen oder ein nichtmenschliches oder ein nichtmenschliches transgenes Säugetier handelt.
- 20 52. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch Durchführung und/oder in analoger Durchführung von dem zuständigen Fachmann an sich bekannten Verfahrensschritten herstellbar sind.